



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

TESIS DOCTORAL

Análisis de supervivencia en gliomas de alto
grado: Papel de la cirugía de rescate y factores
relacionados

MADRID, JUNIO DE 2020

AUTOR: ANTONIO JOSÉ VARGAS LÓPEZ
DIRECTOR: GREGORIO RODRÍGUEZ-BOTO

*A mis padres,
a María,
a Leo.*

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Gregorio Rodríguez-Boto, por su inestimable ayuda, capacidad motivadora y acertado criterio para dirigir este trabajo, imprescindibles para poder hacerlo realidad.

Al Servicio de Neurocirugía del Hospital Gregorio Marañón, en especial a la Dra. Rosario González Rodrigálvarez y al Dr. Carlos Fernández Carballal, por sus valiosísimas enseñanzas en los ámbitos teórico, práctico y sobre todo humano, así como por su inconmensurable cuidado y respeto a la Neurocirugía.

Al Servicio de Neurocirugía del Hospital Neurotraumatológico de Jaén, en especial al Dr. Osamah el Rubaidi Abdullah, por su astucia y tolerancia desmesuradas, que en tan breve período tanto me ayudaron.

A mis actuales compañeros del Servicio de Neurocirugía del Hospital Torrecárdenas de Almería, en especial al Dr. José Masegosa González, por su generosidad y la confianza depositada en mí.

Y por último, a todos aquellos profesores que durante mis primeros años de estudiante guiaron mis pasos. Sin duda, el azar puso en el camino a enormes personas; auténticos modelos sin cuya tolerancia, desinterés y amabilidad nada de esto hubiera sido posible.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

5-ALA: Ácido 5-Aminolevulínico.

ACM: Arteria cerebral media.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AKT: Protein Kinasa B.

ATRX: *Alpha-Thalassemia/Mental Retardation Syndrome, Nondeletion Type, X-Linked.*

CAR: Receptor de antígeno quimérico.

CCFM: Cirugía con control de función motora.

CDK: Ciclina dependiente de quinasa.

CMV: Citomegalovirus.

CPDESP: Cirugía con paciente despierto.

CTLA-4: *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4.*

EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico.

EGFR vIII: Clase III del EGFR.

FDA: *Food and Drug Administration.*

GR: Grado de resección.

GR1: Grado de resección en la cirugía inicial.

GR2: Grado de resección en la cirugía de rescate.

IARC: *International Agency of Research Cancer.*

IDH: Isocitrato deshidrogenasa.

Ig: Inmunoglobulina.

IL: Interleuquina.

ILP: Intervalo libre de progresión.

K-S: *Kolmogorov Smirnov*.

KPS: *Karnofsky performance status*.

M-CSF: Factor estimulador de colonias de macrófagos.

MAPK: *Mitogen-activated protein kinase*.

MDM: *Mouse double minute 2 homolog*.

MGMT: O6-metilguanin-ADN-metiltransferasa.

MNIO: Monitorización neurofisiológica intraoperatoria.

mTOR: *Mammalian target of rapamycin*.

NADP+: Nicotín adenín dinucleótido fosfatasa en forma oxidada.

NF-1: Neurofibromina-1.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PD-1: *Programmed death 1*.

PD-L1: Ligando de *PD1*.

PDGFR: Receptor del Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas.

PI3K: Fosfatidil Inositol 3 Quinasa.

PTEN: *Phosphatase and tensin homolog*.

OR: *Odds ratio* o razón de riesgo.

RANO: *Response Assessment in Neuro-oncology*.

Rb: Retinoblastoma.

RM: Resonancia Magnética.

RPC: Resección prácticamente completa.

RR: Riesgo relativo.

RST: Resección subtotal.

RTEL1: *Regulator of telomere elongation helicase 1.*

S₀: Supervivencia global.

S₁: Supervivencia tras la progresión.

SRS: Radiocirugía estereotáctica.

STAT3: *Signal Transducer and Activator of Transcription 3.*

STS: *Short Train Stimulation.*

TAM: Macrófagos asociados a tumores.

TCGA: *The Cancer Genoma Atlas.*

TGF- β 1: *Transforming grow factor β 1.*

TERC: *Telomerase RNA Component.*

TERT: *Telomerase Reverse Transcriptase.*

TMZ: Temozolomida.

TP53: *Tumor Protein 53*

TTF: *Tumor treating fields.*

VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular.

VVZ: Virus Varicela Zóster.

Tabla de contenidos

RESUMEN

SUMMARY

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de glioma de alto grado

1.2 Epidemiología

1.3 Comportamiento biológico

1.4 Principios de tratamiento

1.4.1 Inmunoterapia

1.5 Pronóstico

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación del trabajo

2.2 Hipótesis

2.3 Objetivo principal

2.4 Objetivos secundarios

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

3.1.1 Período estudiado

3.1.2 Criterios de inclusión

3.1.3 Muestreo

3.2 Datos clínicos y manejo de la enfermedad

3.2.1 Datos radiológicos

3.2.2 Cirugía

3.2.3 Tratamiento adyuvante

3.3 Datos anatomopatológicos

3.4 Seguimiento clínico

3.4.1 Intervalo libre de progresión

3.4.2 Decisión de tratamiento de la progresión

3.4.3 Comité de Neurooncología

3.5 Análisis estadístico

3.5.1 Análisis descriptivo

[3.5.2 Análisis bivalente](#)

[3.3.3 Análisis de supervivencia](#)

4. RESULTADOS

[4.1. Análisis de la cohorte de pacientes con gliomas de alto grado](#)

[4.1.1 Análisis estadístico descriptivo](#)

[4.1.2 Relación de la edad con la localización del tumor y grado de la OMS](#)

[4.1.3 Relación del tratamiento efectuado con la edad, localización y KPS](#)

[4.1.4 Relación de la supervivencia global \(\$S_0\$ \) con las diferentes variables](#)

[4.1.5 Impacto de las diferentes variables en la supervivencia global \(\$S_0\$ \)](#)

[4.1.6 Relación de la supervivencia tras el diagnóstico de progresión \(\$S_1\$ \) con las diferentes variables](#)

[4.1.7 Impacto de las diferentes variables en la supervivencia tras la progresión \(\$S_1\$ \)](#)

[4.2 Análisis del subgrupo en el que se llevó a cabo la cirugía de rescate](#)

[4.2.1 Análisis estadístico descriptivo](#)

[4.2.2 Relación entre GR1 y GR2 con la localización y el empleo de técnicas para la extirpación guiada](#)

[4.2.3 Diagnóstico anatomopatológico](#)

[4.2.4 Estado del IDH y relación con la edad, sexo, localización y grado de la OMS](#)

[4.2.5 Análisis de supervivencia en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate](#)

[4.2.5.1 Relación de la supervivencia con las diferentes variables en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate](#)

[4.2.5.2 Impacto de las diferentes variables en la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate](#)

5. DISCUSIÓN

6. CONCLUSIONES

7. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de los pacientes con gliomas de alto grado constituye uno de los campos más decepcionantes en la práctica habitual de la Neurocirugía. Pese al reciente desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas, el beneficio en la calidad de vida y supervivencia ha resultado modesto en términos generales.

En la actualidad hay un consenso acerca de cómo actuar ante el diagnóstico *de novo* de esta enfermedad. Sin embargo, no existe tal acuerdo en cómo proceder en el momento de la progresión tras una primera línea de tratamiento.

Tratar de determinar la pertinencia o futilidad de, una vez tenga lugar la progresión, llevar a cabo esfuerzos terapéuticos de intensidad similar a los empleados en el momento del diagnóstico de *novo*, así como identificar el perfil de paciente que en mayor medida pudiera beneficiarse de ello, constituyen a día de hoy puntos de gran interés.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es analizar la supervivencia en el grupo de pacientes con gliomas de alto grado tratados de forma consecutiva en un mismo centro a lo largo de diez años, así como establecer la relevancia de los factores asociados y el papel de la cirugía de rescate en el momento de la progresión.

Adicionalmente se estudió el subgrupo de pacientes en los que se llevó a cabo cirugía de rescate de cara a identificar las variables relacionadas con la supervivencia dentro de este subgrupo.

MATERIAL Y METODOS

Fueron analizados de forma retrospectiva los pacientes con gliomas grado III y IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) diagnosticados en el Hospital Gregorio Marañón desde el 1 de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2017. Se obtuvieron de la historia clínica los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos.

Se definió la progresión de la enfermedad de acuerdo con los criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-oncology Criteria*). La decisión de tratamiento en el momento de la progresión se basó en las recomendaciones del Comité de Neurooncología.

Se llevó a cabo inicialmente un análisis del grupo general de pacientes con gliomas de alto grado y a continuación el estudio se centró en el subgrupo de pacientes en los que tuvo lugar la cirugía de rescate. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia. El impacto de cada variable en la supervivencia se calculó mediante la prueba log-rank, efectuándose posteriormente el análisis multivariante mediante la regresión de Cox.

RESULTADOS

Se completó el seguimiento en 233 pacientes con el diagnóstico de glioma de alto grado (III o IV de la OMS). La edad media fue de 62,2 años. La mediana de supervivencia se situó en 15,4 meses. De los 133 pacientes (59,6%) que habían sido intervenidos mediante cirugía resectiva en el momento del diagnóstico, en 43 (32,3%) se llevó a cabo cirugía de rescate como tratamiento de la progresión. La supervivencia global (S_0), así como la supervivencia tras la progresión (S_1), resultó mayor en este subgrupo de pacientes. Otras variables relacionadas con una mayor supervivencia fueron la puntuación en la escala de Karnofsky (KPS), el grado de resección quirúrgica (GR) y el diagnóstico inicial de grado III de la OMS.

Dentro del subgrupo de pacientes con cirugía de rescate la mediana de S_0 fue de 21,5 meses, mientras que la S_1 se situó en 12,5 meses. Las variables relacionadas con una mayor supervivencia en este subgrupo fueron el GR2 (Grado de resección en la cirugía de rescate), la CCFM (La Cirugía con control de la función motora) y el grado III de la OMS en la cirugía inicial.

DISCUSIÓN

La publicación en 2005 del seminal trabajo de Stupp estandarizó el manejo de los gliomas de alto grado en el momento del diagnóstico fundamentalmente en relación con el tratamiento adyuvante. Con respecto al tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico inicial, existe un consenso en que ha de ser lo

más radical posible siempre que la localización del tumor y su eventual relación con las áreas elocuentes lo permitan. De este modo, existen diversos trabajos que muestran el beneficio en la supervivencia de extirpaciones próximas a la totalidad y de la minimización del volumen tumoral residual. Los resultados de nuestro estudio se sitúan en esta línea. Del mismo modo, otras variables relacionadas con una mayor supervivencia en la literatura como la puntuación en el KPS, un menor grado en la escala de la OMS y la cirugía de rescate en el momento de la progresión, estuvieron relacionadas con una mayor supervivencia.

Respecto a la actuación en el momento de la progresión de los gliomas de alto grado, no existe en la actualidad un claro consenso. No obstante, diversos estudios han relacionado el empleo de la cirugía de rescate con una mayor supervivencia. Del mismo modo que sucede con la cirugía inicial, un mayor grado de extirpación en la cirugía de rescate ha sido relacionado con una mayor supervivencia. La frecuente afectación de regiones elocuentes hace que la cirugía con control de la función motora (CCFM) represente un potencial beneficio en la supervivencia de estos pacientes, en tanto en cuanto permite extirpaciones más amplias reduciendo la morbilidad. Del mismo modo, un menor grado en la escala de la OMS estuvo relacionado con una mayor supervivencia dentro de este subgrupo.

CONCLUSIONES

En los pacientes con gliomas de alto grado la mayor puntuación en el KPS, el GR próximo a la totalidad, el grado III de la OMS y la cirugía de rescate en el momento de la progresión estuvieron asociados a una mayor supervivencia. Alrededor de una tercera parte de estos pacientes pueden ser candidatos a una cirugía de rescate en el momento de la progresión. Dentro de este subgrupo, el GR2 próximo a la totalidad, el empleo de CCFM y el grado III de la OMS asociaron una mayor supervivencia.

SUMMARY

INTRODUCTION

The treatment of patients with high-grade gliomas represents one of the most disappointing fields in the contemporary Neurosurgery. Despite the development of new therapeutic tools during the last few years, improvement in quality of life and survival has been limited.

Currently there is a consensus about the management of newly diagnosed high-grade glioma. However, there is no agreement on how to proceed at the time of disease progression.

To determine the relevance of similar therapeutic efforts at the time of progression, to those employed at the time of initial diagnosis, as well as to identify the kind of patient that may benefit from it, are today issues of great interest.

OBJECTIVE

The aim of the present work is to analyze the survival in the group of patients with high-grade gliomas treated consecutively at a single institution over ten years, as well as to establish the relevance of salvage surgery and associated factors at the time of progression.

In addition, the subgroup of patients with salvage surgery was analyzed in order to identify the impact of associated variables in survival.

MATERIALS AND METHODS

The patients with grade III and IV World Health Organization (WHO) gliomas diagnosed at Gregorio Marañón Hospital from January 2008 to December 2017 were retrospectively analyzed. Clinical, radiological and pathological data were obtained from clinical history.

Disease progression was defined according to RANO (*Response assessment in neuro-oncology*) criteria. Decision treatment at the time of progression was based on the recommendations of Neuro-oncology Committee.

An initial analysis of the general group of patients with high-grade gliomas was performed and then the study focused on the subgroup of patients who underwent salvage surgery. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves. The impact of each variable on survival was calculated using the log-rank test. Multivariate analysis was performed with Cox regression model.

RESULTS

Follow-up was completed in 233 patients with high-grade glioma (III or IV of the WHO classification). Mean age was 62,2 years. The median survival was 15,4 months. Of the 133 patients (59.6%) that had undergone surgical resection at the time of diagnosis, 43 (32.3%) underwent salvage surgery at the time of progression. Overall survival (S_0) as well as survival after progression (S_1) were higher in this subgroup of patients. Other variables related to longer survival were the score of Karnofsky performance status (KPS), extent of surgical resection (GR) and initial diagnosis of WHO classification grade III.

Within the subgroup of patients with salvage surgery, S_0 was 21,5 months, while S_1 was 12,5 months. The variables associated with a longer survival in this subgroup were GR2 (Extent of resection in salvage surgery), CCFM (Surgery with control of motor function) and WHO classification grade III.

DISCUSSION

The seminal work of Stupp, released in 2005, standardized the optimal management of high-grade gliomas at the time of diagnosis, mainly in relation to adjuvant treatment. With regard to surgical treatment at the time of initial diagnosis, the current agreement states that it has to be as radical as possible, only limited by the location of the tumor and its relationship to eloquent areas. In this way, there are several series which show the benefit of near-complete

resections and minimization of tumor residual volume. The results of our investigation agree with these statements. Other variables related to a greater survival are the score on the KPS (*Karnofsky performance status*), a lower WHO classification grade and salvage surgery at the time of progression.

With respect to the management of high-grade gliomas at the time of progression, a clear consensus does not exist. However, salvage surgery has been associated with a longer survival in several publications. In the same way as with the initial surgery, a higher extent of resection in the salvage surgery has been associated with increased survival. The frequent involvement of eloquent regions highlights the importance of CCFM. It represents a potential benefit in the survival of these patients, because it allows a greater extent of resection by reducing the morbidity. In the same way, a lower WHO classification grade is associated with a higher survival within this subgroup.

CONCLUSIONS

In patients with high-grade gliomas a highest KPS score, a near-total resection, grade III of WHO classification and salvage surgery at the time of progression were associated with longer survival. About one-third of these patients may be eligible for salvage surgery at the time of progression. Within this subgroup, a near-total resection, CCFM and WHO classification grade III were associated with longer survival.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO DE GLIOMA DE ALTO GRADO

Dentro del concepto de glioma de alto grado se incluyen aquellos tumores originados a partir de células gliales con alta capacidad proliferativa e infiltrativa. Esto se traduce en la presencia de actividad mitótica y atipia nuclear en los gliomas grado III de la OMS o anaplásicos y la aparición, además de esto, de proliferación endotelial y/o necrosis en los gliomas grado IV o glioblastomas^{113, 114}.

Estos tumores pueden aparecer *de novo* o bien originarse a partir de gliomas de bajo grado^{30-33, 121}. La vigente clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 2016, establece diferentes entidades diagnósticas mediante la integración de las ya conocidas características histopatológicas clásicas con patrones de expresión genética, de manera análoga a lo realizado años atrás con las neoplasias hematológicas¹¹⁴. La siguiente tabla (Tabla 1) muestra las diferencias entre los glioblastomas primarios y secundarios teniendo en cuenta las características de la clasificación de la OMS del año 2016^{114, 131, 133-135}.

INTRODUCCIÓN

	Glioblastoma IDH salvaje	Glioblastoma IDH mutado
Sinónimo	Glioblastoma primario, IDH salvaje	Glioblastoma secundario, IDH mutante
Lesión precursora	No identificable; aparición de novo	Astrocitoma difuso o anaplásico
Frecuencia	90%	10%
Edad al diagnóstico	Media 62 años	Media 44 años
Duración síntomas previo diagnóstico	4 meses	15 meses
Supervivencia	9,9-15 meses	24-31 meses
Localización	Supratentorial	Generalmente frontal
Necrosis	Extensa	Limitada
Mutación promotor TERT	72%	26%
Mutación p53	27%	81%
Mutación ATRX	Excepcional	71%
Amplificación EGFR	35%	Excepcional
Mutación PTEN	24%	Excepcional

TABLA 1. Resumen de las características de los glioblastomas IDH salvaje y mutado.

Como podemos observar la nueva clasificación ha profundizado en el estudio de este grupo de neoplasias. Se trata de comprender, de este modo, la diversidad de comportamientos biológicos y de respuestas al tratamiento de aquello que previamente se había entendido como una única enfermedad.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los gliomas representan el 80% de los tumores cerebrales malignos. Su incidencia anual se sitúa entre 3,19 y 5 casos por cada 100.000 habitantes^{139, 140}. Suceden con mayor frecuencia en hombres con una ratio de 1,5 casos por cada caso en mujeres y su incidencia aumenta con la edad hasta los 85 años¹⁸⁹. La edad media en el momento del diagnóstico de glioblastoma varía entre los 53 y 62 años, con picos de incidencia en los 65 y 74 años^{208, 209}. Por su parte, el astrocitoma anaplásico tiene habitualmente como edad de presentación el intervalo entre los 40 y 47 años^{139, 140, 177}.

Si bien se ha demostrado la presencia de agregación familiar en los tumores cerebrales, resulta difícil establecer diferencias entre el papel de la exposición ambiental compartida y la herencia por sí misma. De este modo, los tumores cerebrales tienen lugar frecuentemente en familias sin un factor o enfermedad hereditaria conocida que predisponga a ello⁷⁶. Así, en un estudio de 500 pacientes con gliomas menos del 1% presentaban un síndrome hereditario

conocido²⁰⁸. No obstante, se ha observado mayor riesgo en el desarrollo de gliomas asociados a alteraciones en genes relacionados con la telomerasa, en concreto *TERC*, *TERT* y *RTEL1*¹⁹⁷. Se ha descrito de este modo una relación entre la longitud de los telómeros y el riesgo de desarrollo de gliomas¹⁹⁸. Queda por determinar si la longitud de los telómeros es la causa de los gliomas o si se trata, en cambio, de una consecuencia provocada por otras alteraciones genéticas presentes en estas células.

La exposición a radiaciones ionizantes constituye un factor de riesgo para el desarrollo de gliomas, además de para tumores de la vaina nerviosa, adenomas hipofisarios y meningiomas. Buena parte de la evidencia a este respecto procede del desarrollo de neoplasias secundarias en pacientes que han recibido previamente radioterapia¹⁵¹.

Respecto al empleo del teléfono móvil, en 2011 el *Program of the International Agency for Research on Cancer (IARC)*, encargado de evaluar los agentes potenciales carcinogénicos, clasificó la radiofrecuencia como posible agente carcinogénico en humanos⁵. Esto significa que podría existir un riesgo derivado de esta exposición, pero son necesarios más estudios de cara a conocer los efectos a largo plazo. No obstante, estudios recientes han mostrado la ausencia de relación entre el empleo del teléfono móvil y el riesgo de desarrollar gliomas, apoyándose en el evidente aumento de esta exposición a lo largo del mundo sin que ello haya afectado a la incidencia de tumores cerebrales¹⁴⁰.

1.3 COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

La transformación maligna de los gliomas se debe a la acumulación secuencial de mutaciones genéticas. Estas provocarán una falta de regulación de las vías de señalización mediadas por factores de crecimiento o bien darán lugar al fracaso en el control de los mecanismos reguladores del ciclo celular^{72, 133}.

El glioblastoma ha sido analizado de forma sistemática mediante "*The Cancer Genome Atlas*" (TCGA)²⁸. Esto ha servido para identificar alteraciones en tres vías moleculares:

-Vía del Retinoblastoma: Alterada debido a delecciones en los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 2A y 2B (CDKN2A/CDKN2B), mutación en el Retinoblastoma 1 (Rb1) y amplificación del antígeno CD4 y CD6.

-Señalización en la vía de p53: Alterada debido a la delección de CDKN2A, la mutación del propio p53 y/o la amplificación de los modificadores mitocondriales 1 y 4 (MDM1/MDM4).

-Señalización del receptor de tirosin quinasa: Fosfatasa y homólogo de tensina, Neurofibromina 1 (NF-1), Fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K), mutación catalítica de PTEN/NF1/PIK3K y amplificación de EGFR/PDGFR.

Los glioblastomas se han dividido en cuatro grupos diferentes en función de las alteraciones en el perfil genético¹⁹⁴:

- Subtipo clásico: En él se agrupan la mayoría de glioblastomas. Esta división se caracteriza por la presencia de la amplificación de EGFR y la delección focal de CDKN2A.

- Subtipo mesenquimal: Presenta similitud con el anterior, además de lo cual contiene la delección heterocigótica de NF-1.

- Subtipo neural: Es el peor definido en parte debido a la contaminación de la muestra por tejido no cancerígeno¹⁹.

- El subtipo proneural que muestra en grado variable la amplificación y mutación de PDGFR, así como de IDH1 o IDH2¹⁹.

Han sido identificadas células madre neurales en el sistema nervioso de los adultos con capacidad de autorrenovarse, proliferar y dar lugar a diferentes tipos celulares maduros^{154, 155, 158}. Existe una creciente evidencia de que estos progenitores pueden dar origen a su vez a células madre tumorales. Así, debido a la presencia de mecanismos de escape de control de su proliferación, diferenciación programada y apoptosis, tendrían la capacidad de generar gliomas malignos. Estos progenitores pueden ser identificados mediante marcadores inmunohistoquímicos como el CD 133 (Prominina 1) y la Nestina^{11, 176}. Se ha demostrado que la presencia de un nicho vascular es necesaria para su

funcionamiento²⁷, de manera que estas células tienen la capacidad de producir VEGF promoviendo la angiogénesis en el microambiente del tumor⁷.

La identificación de la mutación del gen de la Isocitrato deshidrogenasa (IDH), muy presente en los glioblastomas secundarios, ha adquirido especial relevancia en los últimos años. Estos tumores, morfológicamente indistinguibles de los glioblastomas con IDH no mutado, poseen diferencias biológicas y genéticas que pueden hacerles responder de manera diferente a los tratamientos^{72, 133}. La mutación del gen IDH ha sido identificada en el 70% de los astrocitomas y oligodendrogliomas grado II y III, así como en glioblastomas originados a partir de estas lesiones.

Otro marcador de creciente importancia es el enzima Metilguanin-ADN metiltransferasa (MGMT). Este enzima tiene una función reparadora del ADN que contribuye a la resistencia de los tumores a agentes alquilantes como la Temozolomida (TMZ) o la Carmustina. Un trabajo mostró cómo aquellos pacientes con glioblastoma y metilación del promotor de la MGMT (45% del total), alcanzaron una supervivencia media de 21,7 meses y una supervivencia a los 2 años de un 46% al ser tratados con TMZ adyuvante. En cambio, en pacientes con glioblastoma que recibieron idéntico tratamiento pero no presentaban la metilación del promotor de la MGMT, la supervivencia media fue de 12,7 meses y de un 13,8% a los 2 años ⁸⁴.

Los glioblastomas secundarios representan un total del 10% de los glioblastomas frente al 90% de los glioblastomas primarios. Se diferencian de los primarios en que se originan a partir de gliomas de bajo grado y astrocitomas anaplásicos que progresan a glioblastomas transcurridos varios años. Presentan además aberraciones en los procesos de transcripción, número de copias de ADN^{72, 110, 133}, sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), anomalías en las vías del p16, Rb y pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 10q^{17, 117, 133, 190}. Otra de las diferencias entre ambas entidades se encuentra en la edad de presentación. Los glioblastomas primarios aparecen generalmente en pacientes mayores de 50 años. Estos, a su vez, se caracterizan por la presencia de amplificación de la vía del EGFR y la pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 10p.

En general, la mayor parte de las mutaciones implicadas en la patogénesis del glioma de alto grado afectan a genes supresores de tumores como TP53 y PTEN relacionados con la regulación del ciclo celular. La mutación de TP53 ocurre con mayor frecuencia en glioblastomas secundarios, mientras que la de PTEN suele tener lugar en primarios^{117, 190}. PTEN es un gen supresor que detiene la vía del PI3K, activada de forma anómala en el 40-50% de los glioblastomas^{72, 190}. La mutación de PTEN es excepcional en gliomas de bajo grado¹¹⁴. Su alteración va a determinar la progresión de los gliomas a través de la desregulación de la proliferación, la autorrenovación de las células madre tumorales y la facilitación de la angiogénesis, migración, invasión y regulación de otras vías¹¹⁴. TP53 por su parte participa en diversos procesos incluido el ciclo

celular, la respuesta celular al daño en el ADN, la muerte celular, la diferenciación y la neovascularización¹⁷. La mutación de TP53 puede ser identificada en dos tercios de los gliomas de bajo grado que van a ser precursores de glioblastomas y su presencia va a ser similar en los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas derivados de ellos^{133, 199}. En cambio, menos de un 30% de los glioblastomas primarios poseen dicha mutación¹³³.

Las alteraciones en las vías de señalización de EGFR y PDGFR van a estar muy presentes y van a desempeñar un papel importante en los glioblastomas¹¹⁴. La amplificación de la vía del EGFR va a tener lugar de forma casi exclusiva en el glioblastoma primario, estando presente en alrededor del 35% de estos tumores. En cuanto a la vía del PDGFR, se caracteriza por su capacidad para generar un bucle autocrino gracias al cual la alta expresión del ligando y receptor puede estimular la proliferación del tumor^{78, 100}. La activación de ambas vías va a generar programas transcripcionales que permiten la supervivencia tumoral mediante la proliferación, invasión y angiogénesis. Estos factores de crecimiento a su vez actúan sobre la vía de la PI3K-Akt-mTOR ó vía de la Rapamicina, involucrada en la proliferación celular y en la inhibición de la apoptosis, así como en la vía del Ras-MAP-Quinasa (Ras-MAPK) que participa en la progresión del ciclo celular⁷². Estas vías van a permitir la desregulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) facilitando así la angiogénesis^{78, 93}.

La gran agresividad de estas neoplasias viene dada por su alta capacidad infiltrativa del parénquima cerebral⁴⁴. Esto va a condicionar la efectividad de la cirugía y de los demás tratamientos^{24, 25, 163, 164}. Se ha demostrado en modelos de roedores en vitro y en vivo, que las células que componen estos tumores poseen gran capacidad de desplazamiento^{13, 14}. Dicha capacidad está además incrementada al exponer estos tumores a factores de crecimiento como el epidérmico (EGF)^{42, 203}.

El estudio de tejidos procedentes de autopsias ha demostrado la capacidad de estas neoplasias para extenderse más allá del territorio de influencia de las arterias carótida ó vertebral. Además, su diseminación puede tener lugar por la circulación del líquido cefalorraquídeo. Sus células pueden extenderse en un margen mayor a los 2 centímetros de los teóricos límites mostrados por las pruebas de imagen^{25, 99}. De hecho, incluso tras efectuar resecciones totales de estas lesiones, la existencia de células satélite recluidas a distancia va a facilitar la recidiva del tumor, bien en los márgenes de resección o bien a distancia¹⁶⁰. La presencia de estas células satélite ha sido demostrada en biopsias cerebrales llevadas a cabo en regiones con aumento de la señal en la secuencia T2 de la Resonancia Magnética (RM), a distancia de la región tumoral más representativa⁹⁹. Además de esto, el cultivo de células procedentes de biopsias realizadas más allá de las regiones con señal alterada en la RM ha demostrado su potencial para la transformación maligna, pese a contener elementos celulares histológicamente normales¹⁷².

Esta gran capacidad infiltrativa va a permitir en muchos casos su extensión a áreas elocuentes dificultando de esta manera su extirpación^{29, 67}. Por su parte, el índice de proliferación (MIB-1/ Ki-67) de estas neoplasias se encuentra habitualmente entre el 5-10% en los grado III y entre el 10 y el 20% en los glioblastomas, aunque en ambos casos dicha proporción puede variar en diferentes regiones del tumor^{51, 94, 98}.

Existe evidencia de que las alergias y otras reacciones inmunitarias proporcionan protección frente al desarrollo de glioblastomas. Se ha observado que la predisposición a experimentar reacciones alérgicas, incluido el asma, la fiebre del heno, los eccemas y las alergias alimentarias, pueden reducir el riesgo de desarrollar gliomas. Dicha reducción podría ser de hasta un 40%^{12, 120, 167, 205}. Los mecanismos responsables de esta protección no han sido aún identificados, si bien se considera que un mayor grado de inmunovigilancia propio de aquellos con predisposición a desarrollar reacciones alérgicas y autoinmunes, podría ser el responsable de esta protección^{60, 63}. Los efectos antiinflamatorios de las Interleuquinas 4 y 13 (IL-4, IL-13) implicadas en los procesos alérgicos y de autoinmunidad podrían también jugar un papel importante en este mecanismo^{60, 63}.

El papel de la atopia y de la Ig E en relacion con el pronóstico del glioma ha de ayudar a comprender los condicionantes de la respuesta inmune ante el

tumor y la inhibición de dicha respuesta debida a la secreción de factores por parte del propio tumor.

Ha sido demostrada la amplificación de la IL-6 en una parte importante de estos pacientes. Se piensa que esta citocina podría favorecer el desarrollo del glioblastoma, estando asociada su expresión a una menor supervivencia¹⁸⁶. Otro aspecto relevante viene dado por la capacidad de las células tumorales para eludir la inmunovigilancia. En este sentido, la actividad de los linfocitos T, especialmente los linfocitos T reguladores encargados de la inmunotolerancia, puede tener un papel importante en el pronóstico de estos tumores^{68, 213}.

Se ha observado un menor riesgo de desarrollar gliomas de alto grado en pacientes con historia de infección por Virus Varicela Zoster (VVZ) o presencia de Inmunoglobulina G (Ig G) contra dicho agente²⁰⁸⁻²¹⁰. Ello sería consecuencia de que la reacción inmunitaria específica frente a este virus reforzaría el grado de inmunovigilancia dentro del sistema nervioso central¹¹⁰.

1.4 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

En 2005 Stupp y cols describieron una supervivencia media de 14,6 meses en pacientes con glioblastomas tras llevar a cabo la extirpación quirúrgica, seguida de radioterapia y tratamiento con TMZ¹⁸¹. Esto ha dado lugar a que el tratamiento del glioblastoma en el momento del diagnóstico se encuentre en la

actualidad estandarizado, de tal modo que si la condición del paciente y la localización de la lesión lo permiten, debe buscarse la máxima resección posible con posterior radio-quimioterapia siguiendo el protocolo establecido en el trabajo de Stupp y cols¹⁸¹.

El tratamiento quirúrgico tiene cuatro objetivos principales: la obtención de tejido para el diagnóstico histológico, la reducción del efecto de masa, la disminución de la carga tumoral y el aumento en la supervivencia y calidad de vida.



Figura 1. Fotografía de Walter E. Dandy (1886-1946), considerado uno de los padres de la Neurocirugía moderna.

Dandy, en su intento por alcanzar la curación de los gliomas de alto grado, llevó a cabo hemisferectomías completas del lado del tumor sin que con ello lograra detener la enfermedad.

(Imagen tomada de la web del "Congress of Neurological Surgeons" CNS) (www.cns.org).

Los gliomas malignos se definen por su carácter infiltrativo y gran capacidad invasiva, lo que hace que su extirpación no logre ser curativa⁴⁵. De

hecho, Dandy (Figura 1) publicó hace casi un siglo la recidiva contralateral de gliomas incluso tras haber llevado a cabo la hemisferectomía completa del lado del tumor⁵⁴.

En la gran mayoría de tumores de órganos sólidos existe un beneficio en la supervivencia si se logra una resección prácticamente completa (RPC). Este beneficio es aun mayor si se consigue una resección con márgenes del tejido no infiltrado^{176, 190}. Esto no ha resultado tan evidente en los gliomas malignos^{8, 26}. Además, ello se ve dificultado por el carácter infiltrativo de estos tumores lo que con frecuencia les hace extenderse a áreas cerebrales elocuentes, en ocasiones de un modo silente, esto es, sin alterar la función cerebral⁴⁷. Sin embargo, pese a la ausencia en el momento actual de evidencia clase I que apoye que el grado de resección de los gliomas malignos conlleve un aumento en la supervivencia^{29, 89, 127}, existe cada vez un mayor consenso a favor de llevar a cabo una extirpación lo más amplia posible, capaz de reducir al máximo el volumen tumoral residual^{30-32, 75, 137, 138, 162} con el fin de obtener un beneficio en la supervivencia^{176, 190}. Los gliomas malignos además recidivan frecuentemente cerca de los márgenes del tumor. Esto se debe a que la densidad de células tumorales disminuye conforme nos alejamos de los márgenes de resección⁵⁶. De este modo, cabría esperar que una resección extensa disminuyera la carga de células tumorales responsables de la recurrencia. Esta disminución de la carga tumoral, además de favorecer la supervivencia, favorecería la respuesta a las terapias adyuvantes^{8, 18, 192}.

El paradigma de buscar un grado de resección lo más amplio posible está apoyado por diversas series de casos. En el trabajo de Galanis y cols⁷⁴ se observó cómo los pacientes en los que se realizaba una resección tumoral alcanzaban mayor supervivencia que aquellos en los que solo se realizó biopsia. Posteriores trabajos como el de Brown y cols²² han demostrado cómo la resección total va a conferir un beneficio en la supervivencia y en la calidad de vida frente a resecciones parciales¹¹⁷. Esto mismo ha sido corroborado por Schneider y cols¹⁶⁶ que además emplearon la RM intraoperatoria para conocer el grado de resección. El trabajo de McGirt y cols¹²² comparó pacientes en los que se llevó a cabo la resección total, la resección casi-total y la resección subtotal, realizando un ajuste entre los grupos de pacientes con el fin de eliminar la influencia de otros factores (edad, KPS, cirugía de rescate y tratamiento adyuvante) que pudieran interferir en el resultado. De este modo, objetivó una mayor supervivencia en los casos en los que se lograba una resección total frente a una resección casi total. Esto tuvo lugar tanto en las resecciones iniciales como en las cirugías de rescate. Por tanto, los resultados del trabajo concluyeron que tanto la resección total como la resección casi total son variables que influyen de manera independiente en la supervivencia¹²².

Existen estudios que muestran la importancia del volumen residual tumoral tras la extirpación, de manera que establecen que este parámetro tendría un mayor impacto en la supervivencia que la cantidad de tumor extirpado⁷⁵. Una menor carga tumoral va a favorecer la efectividad de la quimioterapia y radioterapia adyuvantes a la hora de eliminar las células tumorales residuales, lo

que ha de traducirse en un efecto beneficioso en la supervivencia^{71, 144}. Se ha descrito también una disposición biológica favorable al tratamiento adyuvante en tumores proclives a ser extirpados por completo¹.

El manejo del glioma de alto grado en progresión una vez completada la primera línea de tratamiento, constituye un escenario en el que se dispone de menor consenso. Ello es debido en parte a la ausencia de estudios prospectivos dirigidos a evaluar la efectividad de las terapias de rescate. En cuanto a los estudios retrospectivos, nos hallamos ante el problema del sesgo de selección de los pacientes a la hora de valorar el efecto del tratamiento. La heterogeneidad en la definición de la recidiva o progresión de esta enfermedad constituye otro obstáculo importante a la hora de interpretar los resultados⁸¹. De cualquier modo, en la actualidad el tratamiento en el momento de la recidiva viene representado fundamentalmente por tres opciones: la cirugía de rescate, la terapia sistémica con quimioterapia o terapias biológicas y la reirradiación. El rescate quirúrgico se reserva típicamente para pacientes con KPS alto, ausencia de comorbilidad importante y localización anatómica favorable. Estas condiciones confieren de por sí una ventaja, representando un punto de partida favorable a la hora de obtener mejores resultados en estudios comparativos. Se estima que en torno a un 20-30% de los pacientes con glioblastoma recurrente son candidatos a una cirugía de rescate^{1, 33-35}. La extirpación máxima en el momento de la progresión puede además ser una herramienta valiosa para el control de las crisis epilépticas¹⁵⁶.

Otra alternativa es el empleo de regímenes quimioterápicos basados en nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), dosis alternantes de TMZ o bien la terapia antiangiogénica con Bevacizumab²⁰¹. Este último agente es capaz de aumentar el intervalo libre de progresión, además de disminuir la necesidad de corticoides, mejorando con ello la calidad de vida. Sin embargo, no ha demostrado un beneficio claro en la supervivencia global. Como inconveniente presenta además un aumento del riesgo de sufrir eventos trombóticos, isquémicos y hemorrágicos, además de suponer una contraindicación para ulteriores cirugías^{10, 185}.

En su trabajo, Park y cols¹⁴¹ elaboraron una escala destinada a identificar aquellos pacientes con una alta probabilidad de obtener un beneficio de la cirugía de rescate. De esta manera, establecieron que el KPS de 80 o mayor, el volumen tumoral de 50 cm³ o inferior y la presencia de tumor en un área no elocuente, estarían asociados con un mejor resultado. Basándose en esto, diferenciaron tres categorías pronósticas cuya supervivencia media tras la intervención fue respectivamente de 9.2, 6.3 y 1.9 meses. De este modo, el trabajo muestra cómo la cirugía de rescate puede desde ser completamente fútil a conferir un aumento considerable en la supervivencia¹⁴¹.

Otros trabajos han comparado pacientes que en el momento de la recidiva recibieron únicamente quimioterapia con otros en los que se llevó a cabo cirugía de rescate junto con quimioterapia. En estos casos, si bien el intervalo libre de progresión (ILP) fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento

combinado (21 semanas frente a 14), no se apreciaron diferencias en la supervivencia global¹⁵⁹.

Resulta, por tanto, difícil obtener conclusiones rotundas de los resultados de la literatura acerca del valor de la cirugía de rescate para detener la progresión de esta enfermedad. No obstante, puede inferirse que existe un subgrupo de pacientes que sí podrían beneficiarse de este tratamiento. Dicho subgrupo estaría representado fundamentalmente por aquellos casos en los que la cirugía puede aliviar el efecto de masa y con ello mejorar la situación funcional. La cirugía de rescate puede además favorecer la efectividad de otros tratamientos adyuvantes⁸⁸. En un estudio controlado con placebo se objetivó un beneficio en la supervivencia de 8 semanas en pacientes en los que además de la cirugía de rescate se emplearon implantes de Carmustina en el lecho quirúrgico. El empleo de polímeros biodegradables de Carmustina podría así mejorar la supervivencia en pacientes con gliomas recidivados de 23 a 31 semanas^{18, 208}.

Respecto al papel de la quimioterapia, en concreto la TMZ en el momento de la progresión, se considera que los glioblastomas podrían adquirir resistencia a dicho fármaco a través del enzima MGMT, lo que disminuiría su efectividad una vez tuviera lugar la progresión^{9, 92}. No obstante, el empleo de TMZ con una pauta de dosificación alternante como tratamiento de la progresión de la enfermedad ha mostrado beneficio en varios trabajos^{43, 146, 204}. Otros fármacos como la Ciclofosfamida han obtenido cierta eficacia en pacientes con tumores refractarios a TMZ³⁶.

En relación a la radioterapia, la progresión tumoral tras una primera línea de tratamiento constituye un condicionante importante de cara a implementarla, pues la reirradiación podría aumentar el edema y empeorar el efecto de masa. No obstante, han sido publicadas experiencias beneficiosas en relación con la Radiocirugía estereotáctica (SRS) en pacientes con glioblastomas en progresión. Los trabajos de Combs y cols⁴⁹ y de Fogh y cols⁷⁰, respectivamente, describieron una supervivencia media de 10 y 11 meses tras el tratamiento con SRS.

1.4.1 Inmunoterapia

William B. Coley (Figura 2) es considerado el padre de la inmunoterapia. Sus experiencias datan de principios del siglo XX y consistieron en el empleo de *Streptococcus* inactivados para el tratamiento de sarcomas inoperables, dando lugar a la denominada toxina de Coley⁴⁸.

En la actualidad existe una gran esperanza en la aplicación de la inmunoterapia para el tratamiento de los gliomas de alto grado⁶⁹. Con este fin se han llevado a cabo trabajos orientados fundamentalmente al empleo de vacunas anticancerígenas y células efectoras o inhibidoras capaces de revertir la inmunosupresión propia del microambiente del glioblastoma⁶⁹.

Tiempo atrás el paradigma de que el sistema nervioso central constituye una región inmunoprivilegiada, ha perjudicado el desarrollo de la inmunoterapia en los tumores cerebrales⁸². Si bien esta idea ha sido desterrada, ha podido comprobarse la capacidad del glioblastoma para generar inmunosupresión en su microambiente²¹. Trabajos posteriores han llevado a cabo avances en la identificación de factores segregados por el tumor capaces de suprimir la actividad de los linfocitos¹⁰¹. Estos factores son la IL-1, el TGF β ^{2101, 119} así como otras moléculas involucradas en la inmunosupresión como la IL-10, capaz de afectar a la proliferación de los linfocitos T¹³⁰, y la Prostaglandina E, que suprime la capacidad de estas células para provocar la lisis tumoral¹⁰⁶. El óxido nítrico, por su parte, ha demostrado capacidad para provocar inmunodeficiencia en modelos animales portadores de gliomas⁸³. La expresión del ligando Fas en células de gliomas reduce el número de células T infiltrativas en el microambiente de estos tumores, debido a su capacidad para inducir apoptosis^{6, 201}. Por otro lado, los niveles elevados de Arginasa sérica I están relacionados con la degranulación de los neutrófilos y la inmunosupresión en pacientes con gliomas de alto grado. La vía de PTEN, gen supresor frecuentemente desactivado en pacientes con glioblastomas, se encuentra también involucrada en la inmunosupresión. De esta manera, la inactivación de PTEN incrementaría la expresión de PD-L1, el ligando de PD-1 (*Programmed death 1*)¹⁴². La alteración en la vía de PTEN sería así responsable de la capacidad del glioblastoma para inducir la apoptosis de las células T¹⁹⁶.



Figura 2. William B. Coley (1862-1936) es considerado el padre de la inmunoterapia. La observación de la disminución de la carga tumoral en pacientes con infecciones bacterianas le llevó a idear el primer tratamiento de inmunoterapia a principios del siglo XX mediante la toxina de Coley (*Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. Am J Med Sci. 1893; 105: 487-511*). (Imagen tomada de la web de la "American Association for Cancer Research" (AACR) (<http://www.aacr.org/>))

Existe además un componente yatrogénico en la inmunosupresión de estos pacientes. Uno de los más evidentes es el empleo de Dexametasona para el tratamiento del edema cerebral. Su mecanismo de inmunosupresión viene dado entre otros aspectos por provocar una disminución de los monocitos CD14⁺⁶⁹.

La función efectora de los linfocitos T se encuentra disminuida en el microambiente del glioblastoma⁹¹. Así, diferentes factores segregados por estos tumores van a aumentar la quimiotaxis y la proliferación de células T reguladoras, en lugar de células T convencionales, lo que explica la gran abundancia de estas células en el microambiente del glioma⁵². Esta infiltración de células T es ampliamente heterogénea, lo que sugiere gran redundancia y plasticidad en los mecanismos de inmunosupresión⁸⁵. Las células madre del glioblastoma van a producir además M-CSF, TGF- β 1 y citocina inhibidora de macrófagos 1, que a su vez provocan la diferenciación de los macrófagos asociados a tumores (TAM) al fenotipo M2. Ello va a favorecer la producción de otras citocinas inhibitorias como

IL-10 y TGF- β 1, deteniendo la proliferación de las células T²¹¹. La conversión de los TAM al fenotipo M1 o la eliminación del fenotipo M2 representa un objetivo terapéutico futuro de la inmunoterapia. Por su parte, el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT3), presente en las células del glioblastoma²⁰⁰ es capaz de, una vez activado por la IL-10, inhibir la proliferación de los macrófagos¹³². Por otro lado, el bloqueo de la activación del STAT3 en el microambiente del glioma daría lugar al aumento de las citocinas inmunoestimuladoras IL-2, IL-4, IL-12 e IL-15 y a moléculas coestimuladoras como CD80 y CD86¹³². La inhibición de la fosforilación de STAT3 empleando la pequeña molécula WP1066, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, representa una esperanza en el tratamiento del glioblastoma¹⁰⁴.

El conjunto de aspectos anteriormente expuestos ha provocado que el impacto de la situación inmunológica en el pronóstico de esta enfermedad haya sido evaluado en múltiples trabajos. Uno de estos trabajos sugiere que la expresión de diversos genes condicionantes de la respuesta inmunitaria va a tener valor pronóstico en los gliomas de alto grado⁶¹. Así, se considera que la infiltración marcada de CD4, CD8 y microglía va a constituir un factor pronóstico positivo¹⁶⁹.

La relación entre la cirugía resectiva y la respuesta inmune en esta enfermedad ha sido también analizada⁶⁹. Algunos trabajos se han centrado en valorar cómo la resección total del glioblastoma puede afectar a la reacción inmunitaria contra el propio tumor. De este modo, la resección completa puede

hacer que el grado de inmunosupresión generada de forma directa por el tumor se reduzca. Así, la actividad antitumoral del sistema inmune se vería facilitada, además de reducir la necesidad de corticoides, lo que evitaría su efecto deletéreo⁶⁹. Esta idea ha provocado que algunos de los ensayos clínicos basados en la inmunoterapia hayan contemplado la resección completa como criterio de inclusión⁶⁹. Conforme se ha avanzado en estos ensayos la obtención de muestra tumoral antes y después del tratamiento inmunoterápico se ha convertido en un requisito importante para comprender, por un lado, la función inmunitaria basal del paciente, así como aquella que es inducida por el tratamiento, de manera que sea posible analizar las diferencias entre ambas respuestas. En algunos casos, es preciso contar inicialmente con una muestra del tumor para generar la inmunoterapia dirigida contra los antígenos expresados por el mismo. Este es el caso de las vacunas de células dendríticas, una de las variantes más empleadas en los ensayos de inmunoterapia para gliomas de alto grado¹¹¹. Otra estrategia dirigida a potenciar la respuesta inmune del glioblastoma está basada en la exposición de las células dendríticas a antígenos del Citomegalovirus (CMV). Esto se basa en la asociación entre CMV y glioblastoma descrita en varios estudios^{46, 115, 124}. Pese a los prometedores resultados de las vacunas de células dendríticas, existen inconvenientes en su empleo lo que dificulta su estandarización y comercialización. En primer lugar, han de ser extraídas de cada paciente, aisladas, estimuladas, expuestas al antígeno y posteriormente devueltas al paciente. Cada paso ha de ser monitorizado de manera rigurosa bajo un ambiente de máxima esterilidad, de manera que no todos los centros tienen la posibilidad de llevarlo a cabo. El transporte de las células a centros de referencia es caro y

encuentra impedimentos logísticos evidentes. Estos inconvenientes han favorecido el desarrollo de tratamientos inmunoterápicos más factibles. Entre ellos se encuentran las vacunas peptídicas. La fabricación y distribución de estas vacunas es más asequible que las de células dendríticas, lo que además permite que puedan emplearse con mayor facilidad en estudios multicéntricos. Una de las dianas probadas para la fabricación de vacunas peptídicas es el EGFR. Mediante éste se activa una vía tirosin kinasa que favorece la proliferación tumoral. Al contrario de lo que sucede en el cerebro normal¹¹² donde el EGFR se encuentra prácticamente ausente, se ha descrito una sobreexpresión del mismo en un 35% de los casos de glioblastoma³⁸. La amplia presencia del EGFR en otros tipos celulares normales podría aumentar el riesgo de eventos autoinmunes¹²⁵, si bien el bloqueo sistémico de este receptor no se ha acompañado por el momento de una toxicidad significativa¹²⁹. Se ha descrito la presencia de una variante del EGFR, la llamada clase III del EGFR (EGFRvIII) específica de los tumores y presente en más de un 30% de los glioblastomas⁸⁶.

El tratamiento con quimio y radioterapia estándar provoca una importante disminución de las células CD4 circulantes. Se ha demostrado además cómo la disminución de estas células se asocia a un peor pronóstico⁷⁷. El predominio de células T reguladoras durante este período de linfopenia puede ser modulado¹²³. De esta manera, el empleo de Daclizumab, un anticuerpo contra el receptor α de la IL-2 puede conseguir aumentar el ratio de células T efectoras frente a células T reguladoras en pacientes que se encuentren recibiendo el tratamiento estándar

basado en TMZ¹⁶¹. Esta estrategia puede tener un efecto sinérgico en combinación con las vacunas peptídicas.

Otra de las alternativas de la inmunoterapia viene dada por la posibilidad de emplear células efectoras. Ello sería posible gracias al receptor de antígeno quimérico (CAR) presente en las células T. Esta variante de inmunoterapia ha sido utilizada con cierto éxito en otros tumores como el carcinoma renal¹⁰⁹, el linfoma¹⁸⁷, la leucemia²⁰ y el neuroblastoma¹⁵². De este modo, las células T terapéuticas pueden ser generadas *ex vivo* para conferirles el grado de tolerancia necesario, siendo redirigidas frente a antígenos asociados al tumor y a continuación administradas al enfermo. Los pacientes, por tanto, recibirían linfocitos T autólogos orientados a llevar a cabo una respuesta frente a antígenos tumorales específicos⁶⁹.

La vía de la *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) constituye otra vía de inmunosupresión que puede encontrarse sobreexpresada en el microambiente del glioblastoma. Uno de los hitos de la inmunoterapia en los últimos años ha sido la introducción del Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal capaz de bloquear la función CTLA-4. Esta molécula aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2010⁹⁰, ha obtenido buenos resultados en el melanoma metastásico. Otro anticuerpo monoclonal, el Nivolumab, capaz de bloquear el PD-1 ha demostrado también una actividad antitumoral importante en pacientes con melanoma avanzado previamente expuestos a otras líneas de tratamiento¹⁸⁸. Presenta además una potente sinergia con el Ipilimumab en

pacientes con melanoma mostrando una tasa objetiva de respuesta del 47%, incluyendo grandes respuestas radiológicas en melanomas metastásicos a nivel del sistema nervioso central²⁰⁶.

1.5 PRONÓSTICO

Incluso con un tratamiento óptimo, la mediana de supervivencia es menor de 2 años en pacientes con glioblastomas y de 2 a 5 años en pacientes con astrocitomas anaplásicos¹⁰⁸. Así, pese a llevar a cabo un tratamiento adecuado, la recurrencia es la norma, de manera que lo esperable es que el paciente fallezca debido a esta enfermedad¹⁴⁸. Existe, no obstante, cierta heterogeneidad en la supervivencia individual contando con algunos supervivientes a largo plazo⁵⁷.

Los siguientes factores asocian un pronóstico favorable en los gliomas de alto grado^{95, 108, 116}:

- IDH mutado.
- Menor edad.
- KPS alto.
- Mayor grado de resección (resección completa).
- Menor volumen de enfermedad residual.
- Menor volumen de enfermedad tanto preoperatoria como postoperatoria.

- Menor grado de necrosis tumoral.
- Menor grado de realce de contraste en estudios de imagen.
- Localización de la lesión favorable (no localizado en ganglios basales, tálamo o mesencéfalo; ausencia de infiltración del cuerpo calloso).
- Apoyo familiar consistente y estado civil casado³⁹.

Además de los previamente mencionados, se han llevado a cabo grandes esfuerzos por identificar factores pronósticos moleculares. El marcador pronóstico favorable más reconocido es la mutación de IDH1 o IDH2, presente en aproximadamente un 80% de glioblastomas secundarios^{193, 212}. La metilación del promotor de la MGMT constituye también un factor pronóstico favorable para el glioblastoma, sobre todo de cara a la respuesta a agentes alquilantes como la TMZ^{41, 66, 84}. Este enzima está encargada de la reparación del ADN, de manera que es capaz de proteger la cadena de ADN de la acción de agentes alquilantes como la TMZ, Lomustina y Carmustina. El silenciamiento mediante la metilación del promotor de este enzima confiere una mayor sensibilidad de los gliomas al tratamiento con alquilantes, lo que conlleva un aumento en la respuesta al tratamiento con una mayor supervivencia⁸⁴.

El pronóstico de la enfermedad sigue siendo sombrío. La supervivencia a los 2 años ha pasado de un 28,6% en 1975 a un 38,2% en 2004¹⁴⁰. Este incremento en la supervivencia ha sido atribuido en parte a los avances en el tratamiento. Así, en lo que respecta al empleo de TMZ, se estima que dicho

agente contribuiría a un aumento medio en la supervivencia de 2,5 meses¹⁸¹. No obstante, parte de esta prolongación de la supervivencia se ha relacionado con la detección precoz de la enfermedad, gracias a la mayor difusión de las pruebas de radiodiagnóstico.

Además del pronóstico desfavorable, la evolución de la enfermedad se va a acompañar de un deterioro progresivo en la calidad de vida. Esto puede verse precipitado por la yatrogenia, así como por los síndromes concomitantes como el edema cerebral, las disfunciones neurológica y psiquiátrica. La atención de estos aspectos representa un elemento central en el manejo de estos pacientes, de modo que la preservación de la calidad de vida, autonomía y función cognitiva han de considerarse objetivos principales⁸⁷.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El papel de la Neurocirugía en el tratamiento de los gliomas de alto grado resulta incuestionable. El comportamiento biológico de estos tumores hace que, con independencia del tratamiento empleado, tenga lugar la progresión de la enfermedad por lo general en menos de un año. Pretendemos, pues, conocer si la cirugía de rescate representa un beneficio para estos pacientes en términos de supervivencia, así como determinar los factores asociados a un mejor resultado.

2.2 HIPÓTESIS

Los gliomas de alto grado van a progresar independientemente de la radicalidad del tratamiento empleado. Existen casos en los que se puede plantear una nueva extirpación tumoral con el fin de reducir la carga tumoral.

La hipótesis de nuestro trabajo es que la cirugía de rescate como tratamiento de los gliomas de alto grado en progresión, proporciona un aumento de la supervivencia en pacientes seleccionados.

2.3 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de nuestro trabajo es analizar la supervivencia de los pacientes con gliomas de alto grado en los que tuvo lugar la cirugía de rescate en el momento de la progresión, comparando dicha supervivencia con la de aquellos pacientes no reintervenidos.

2.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características demográficas, clínicas y el manejo terapéutico de una cohorte de pacientes con gliomas de alto grado tratados en una única institución a lo largo de diez años.
2. Analizar la supervivencia global de dicha cohorte y las variables relacionadas con la misma.
3. Establecer las variables asociadas con la indicación de cirugía de rescate.
4. Analizar el subgrupo de pacientes en los que tuvo lugar la cirugía de rescate y las variables relacionadas con una mayor supervivencia en este subgrupo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

5. Analizar la relación entre el GR y las herramientas empleadas para optimizarlo: la cirugía con paciente despierto (CPDESP), la cirugía con control de la función motora (CCFM) y la cirugía guiada con Ácido 5 – Aminolevulínico (5-ALA).
6. Analizar la repercusión de la mutación del IDH dentro del subgrupo de pacientes en los que se llevó a cabo el rescate quirúrgico.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo el estudio de una cohorte retrospectiva.

3.1.1 Período estudiado:

Los pacientes incluidos fueron diagnosticados en el período de diez años comprendido entre Enero de 2008 y Diciembre de 2017.

3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

El grupo general estuvo conformado por pacientes con los siguientes criterios:

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de tumor glial de alto grado de características astrocíticas en localización supratentorial.
- Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de oligodendroglioma, oligoastrocitoma, ganglioglioma y ependimoma anaplásicos, así como pacientes con diagnóstico de astroblastoma, glioma cordoide del III ventrículo y glioma angiocéntrico.

Dentro del grupo general se llevó a cabo un análisis con mayor profundidad en el subgrupo de pacientes que además de las ya señaladas reunían las siguientes características:

- Cirugía de resección tumoral como tratamiento inicial.

- Confirmación anatomopatológica del diagnóstico de tumor de estirpe glial grado III o IV de la OMS.
- Identificación de la progresión de la enfermedad una vez transcurrido un tiempo igual o mayor a los 6 meses tras el diagnóstico.
- Cirugía de resección tumoral como tratamiento de la progresión de la enfermedad.

La referencia de los pacientes se obtuvo del archivo del Comité de Neurooncología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dicho archivo está integrado dentro del Registro de Tumores de la Comunidad de Madrid.

3.1.3 Muestreo:

Se efectuó un muestreo consecutivo no probabilístico. Los pacientes fueron incluidos en el estudio según orden de intervención.

3.2 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

- Edad en años y categorizada en: menor de 50 años y mayor o igual de 50 años.
- Sexo.
- Fecha de diagnóstico.
- KPS inicial.

- ILP.
- Número de intervenciones.
- KPS en el momento de cada reintervención.
- Supervivencia (meses).
- Causa del fallecimiento.

3.2.1 Datos radiológicos:

Se obtuvieron de las imágenes e informes radiológicos los siguientes datos:

-Presencia de tumor en región elocuente, considerando como tal la extensión del tumor a regiones cuya manipulación quirúrgica conlleva una alta probabilidad de aparición de déficit neurológico a nivel motor o del lenguaje a considerar:

- Extensión a la región tálamo-capsular.
- Extensión a nivel de la corona radiata y/o centro semioval.
- Localización próxima al lóbulo central o al área motora suplementaria.
- Localización en áreas clásicas del lenguaje (opérculo frontal del hemisferio dominante, circunvolución supramarginal) a nivel del lóbulo temporal dominante o en la transición entre dichas zonas.

La elocuencia fue definida por la localización radiológica en las zonas señaladas y confirmada por la CCFM y/o CPDESP.

3.2.2 Cirugía:

En la totalidad de los casos la resección fue asistida con Neuronavegación empleando para ello la secuencia T1 con contraste intravenoso de la RM con cortes de 1mm. Fue utilizado el sistema de navegación optoelectrónico Curve (BrainLAB AG, Feldkirchen, Alemania) (Figura 3).



Figura 3. Sistema de Neuronavegación optoelectrónico Curve (BrainLAB AG, Feldkirchen, Alemania). (Imagen tomada de la web <https://www.brainlab.com>).

El grado de resección efectuado en la cirugía inicial (GR1) y siguientes (GR2 y sucesivas) se expresó mediante el cálculo volumétrico comparativo en las secuencias T1 con contraste intravenoso con cortes de 1 mm de grosor obtenidos en la RM inicial y postoperatoria en las primeras 72 horas. Para ello se siguió el

MATERIAL Y MÉTODOS

esquema propuesto por Bloch y cols en el que se diferencian las siguientes categorías¹⁶:

- Resección subtotal (RST): Extirpación menor o igual al 95% del volumen de la región hipercaptante en la secuencia T1 con contraste.
- Resección prácticamente completa (RPC): Correspondiente a la extirpación mayor del 95% del volumen de la región hipercaptante en la secuencia T1 con contraste (Figura 4).

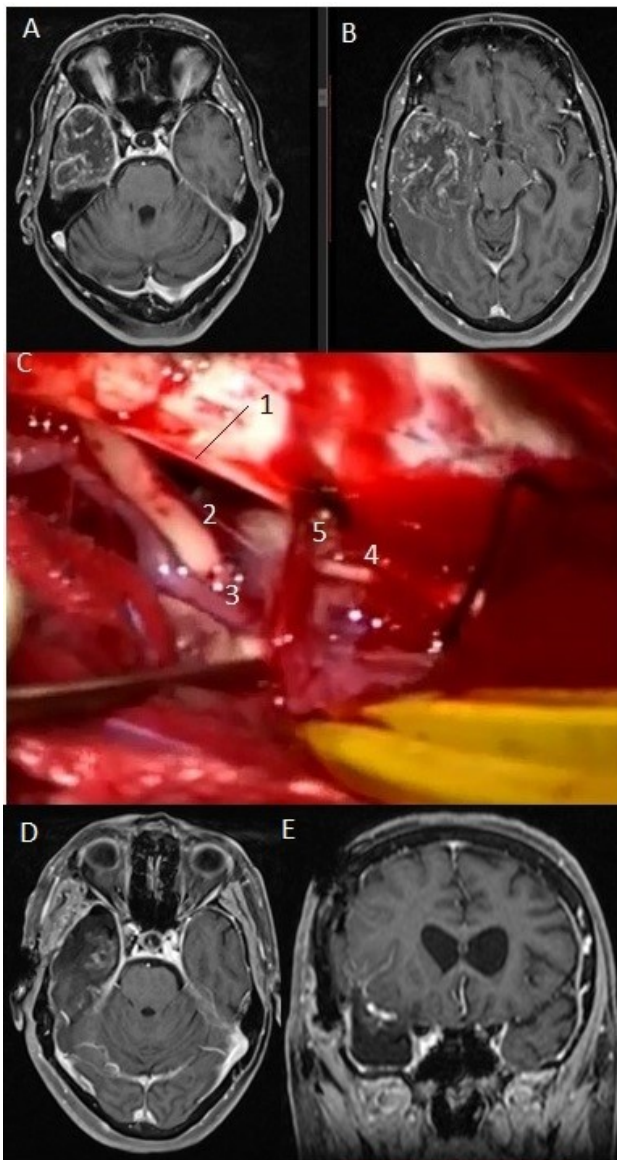


Figura 4. Imágenes de RM en la secuencia T1 con contraste endovenoso (A, B) que muestran una voluminosa tumoración situada en el lóbulo temporal derecho correspondiente a un glioblastoma. Se practicó una lobectomía temporal como muestra la imagen C en la cual pueden diferenciarse el borde libre del tentorio (1), el III par craneal derecho (2), la arteria comunicante posterior derecha (3), el IV par craneal derecho (4) junto a una vena cortical que drena en el tentorio (5). Las imágenes D y E muestran respectivamente los cortes axial y coronal de la RM postoperatoria

MATERIAL Y MÉTODOS

-El grado de resección en las cirugías siguientes (GR2 y sucesivas) se basó en los mismos criterios diferenciando así entre RST y RPC.

En los tumores que invadían regiones elocuentes la extirpación fue asistida con mapeo cerebral directo y/o monitorización neurofisiológica intraoperatoria (MNIO) en las lesiones en las que existía riesgo de afectación de la vía piramidal. En pacientes con la lesión próxima a un área del lenguaje se llevó a cabo CPDESP. El mapeo del lenguaje fue realizado siguiendo la técnica clásica de Penfield y Boldrey¹⁴⁵. Para ello se empleó un electrodo bipolar de Ojemann con electrodos de 1 mm separados por 5 mm (Figura 5). La estimulación se llevó a cabo mediante pulsos de ondas de 1 milisegundo a 60 Hz con una amplitud inicial de 2mA y una duración máxima de 4 segundos. La amplitud fue aumentando progresivamente 0.5 mA hasta obtener el umbral de estimulación determinado por la aparición de un bloqueo del lenguaje⁶⁵. Una vez obtenido el umbral de estimulación se llevó a cabo el mapeo del lenguaje (Figura 6).

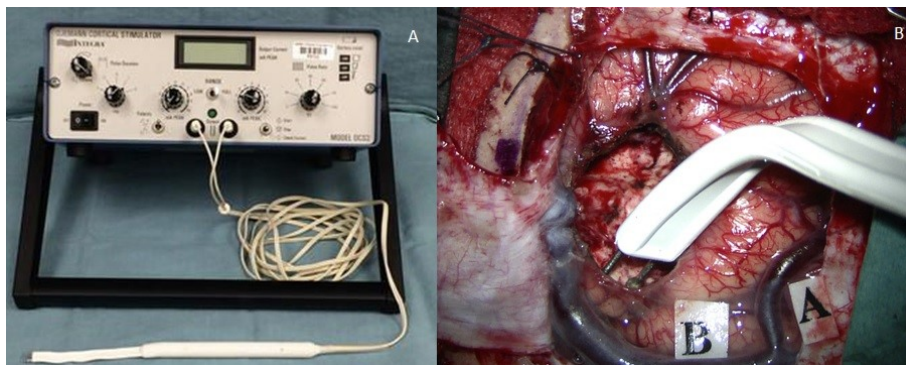


Figura 5. La imagen A muestra un estimulador cortical de Ojemann. En la imagen B se muestra la estimulación subcortical siguiendo la técnica de Penfield en el transcurso de la extirpación de un glioma localizado en la proximidad del lóbulo central.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante la extirpación del tumor se prosiguió con el mapeo subcortical empleando los mismos parámetros de estimulación. Los límites de resección vinieron dados por la detección de funcionalidad. Se contó con la presencia de un Médico Rehabilitador-Foniatra que monitorizó el lenguaje mediante el Test de Boston y la exploración del lenguaje espontáneo. Se identificaron los casos en que tuvo lugar la CPDESP tanto en la intervención inicial (CPDESP1) como en las siguientes (CPDESP2 y sucesivas).

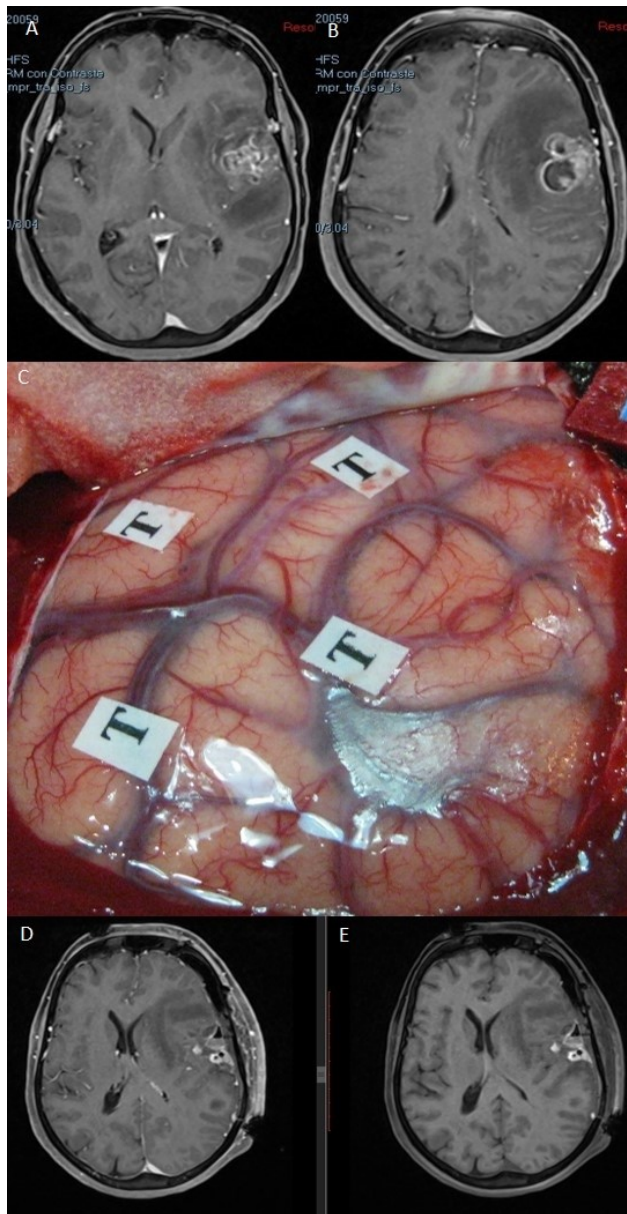


Figura 6. Imágenes de RM en la secuencia T1 con contraste (A y B) que muestran una tumoración correspondiente a glioblastoma situada en la región opercular izquierda. Se empleó cirugía con mapeo cerebral intraoperatorio en paciente despierto (C). La RM postoperatoria con (D) y sin contraste endovenoso (E) muestran cambios postquirúrgicos con restos hemáticos en ausencia de tumoración residual, todo ello sin que tuviera lugar un empeoramiento en el lenguaje.

MATERIAL Y MÉTODOS

En tumores próximos a la vía piramidal se llevó a cabo CCFM con el paciente dormido, mediante mapeo cerebral directo con la técnica de Penfield o bien empleando MNIO, en cuyo caso fue acompañado de estimulación eléctrica transcraneal. Para la estimulación eléctrica transcraneal se emplearon agujas espirales colocadas en el cuero cabelludo en la proyección del córtex motor siguiendo el sistema electroencefalográfico internacional de 10-20 electrodos¹⁸⁴. En estos casos se empleó la técnica "*Short Train Stimulation*" (STS) consistente en estímulos de 3 a 5 pulsos, cada uno de ellos de 500 milisegundos de duración con un intervalo de 4 milisegundos de separación e intensidades a partir de 150 mA para estimulación transcraneal y 15 mA para la estimulación cortical directa. Los potenciales evocados motores fueron recogidos bilateralmente mediante la colocación de agujas subdérmicas localizadas en los músculos de interés, lo que permitió monitorizar de forma continua la integridad del tracto corticoespinal (Figura 7).



Figura 7. La imagen A muestra la colocación en el cuero cabelludo de los electrodos para la estimulación eléctrica transcraneal. La imagen B muestra el registro continuo por parte del equipo de neurofisiología de los potenciales evocados motores y somatosensoriales.

En aquellos casos en los que el tumor se encontraba próximo a la región rolándica, se colocó una tira de electrodos que permitió la localización exacta del

surco central mediante el registro de la inversión de fase de la onda N20-P20. La tira de electrodos corticales permitió además la estimulación cortical directa para el registro continuo de potenciales evocados motores. El mapeo motor en estos casos, a diferencia de la técnica de Penfield, se llevó a cabo con un electrodo de mano monopolar. Se comenzó a estimular con una intensidad de 15 mA. Se prosiguió con la monitorización durante la extirpación tumoral de modo que se consideró la aparición de respuesta en los potenciales evocados motores con 5mA como umbral de seguridad para detener la extirpación, asumiendo la correlación entre distancia de la zona estimulada e intensidad de $1\text{mm} = 1\text{ mA}$. De esta forma, se trató de detener la extirpación con un margen de seguridad de 5 mm (Figura 8).

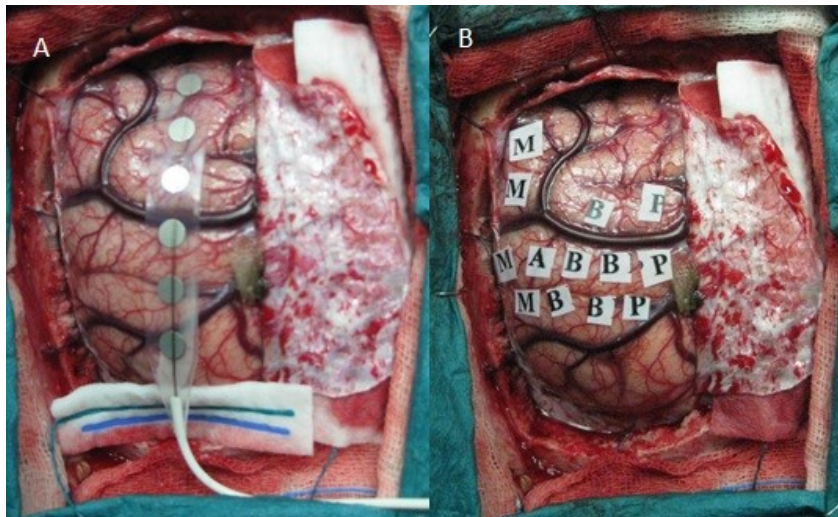


Figura 8. La imagen A muestra la tira de electrodos empleada para la localización exacta del surco central mediante la inversión de fase de la onda N20-P20. La imagen B muestra las marcas correspondientes a las regiones anatómicas identificadas mediante el mapeo cerebral siendo "A" el antebrazo, "B" el brazo, "M" la mano y "P" la pierna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se emplearon idénticos parámetros para la estimulación cortical y subcortical. El registro de potenciales evocados en el caso de la MNIO y/o la aparición de contracción muscular con la técnica de Penfield, avisaron de la presencia de una zona funcional (Figura 9).

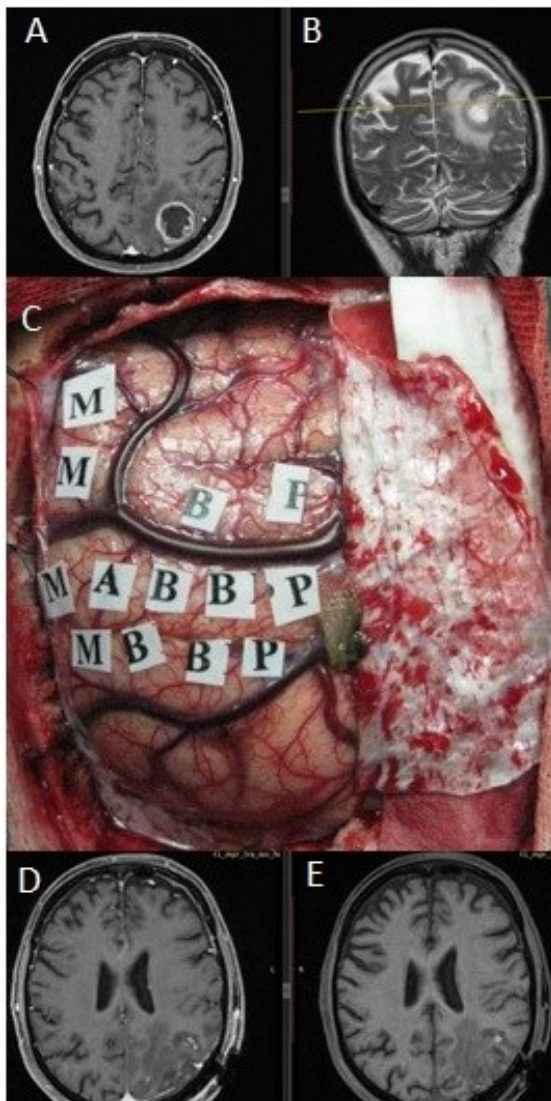


Figura 9. Imágenes de RM en la secuencia T1 axial con contraste (A) y T2 coronal (B) que muestran una tumoración correspondiente a glioblastoma situado a nivel parietal izquierdo en el margen posterior del lóbulo central. Se empleó cirugía con mapeo cerebral intraoperatorio para la identificación del córtex motor (C) gracias a lo cual se logró una extirpación completa como muestra la secuencia T1 de la RM postoperatoria con (D) y sin contraste endovenoso (E), en ausencia de déficit neurológico postoperatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron los casos en los que la cirugía estuvo guiada con fluorescencia oncológica 5-ALA. Este procedimiento se sirve del 5-ALA, un precursor de la protoporfirina IX que a su vez es precursora de la hemoglobina^{178, 179, 180}. La protoporfirina IX posee la capacidad de emitir fluorescencia. Su síntesis se encuentra acelerada en las células tumorales y epiteliales. Ello hace que al administrar por vía oral 5-ALA en una cantidad de 20mg/kg en 50 ml de agua 3 horas previo a la inducción anestésica, las células tumorales del glioma de alto grado acumulen protoporfirina IX que al ser expuesta a luz azul-violeta (400-410 nm de longitud de onda) emite fluorescencia roja (635-704 nm de longitud de onda) detectable mediante un microscopio quirúrgico adecuadamente equipado (Figura 10). Las células no tumorales, en cambio, no poseen la capacidad de fluorecer por lo que permanecen oscuras^{178, 179, 180}. El modelo de microscopio empleado en la totalidad de las intervenciones fue el Leica OH5.

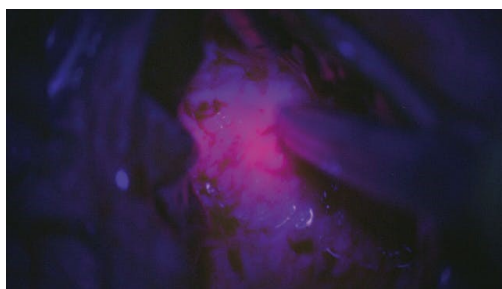


Figura 10. Imagen quirúrgica en la que se aprecia la fluorescencia del tejido tumoral tras la administración de 5-ALA gracias al empleo de luz azul-violeta

Se extremaron las precauciones para evitar efectos adversos de fotosensibilidad durante las 24 primeras horas tras la administración de este fármaco mediante la protección ocular y de la piel, empleando para ello antifaz y

evitando la exposición directa del paciente a la luz durante dicho período. No se administró 5-ALA en pacientes con porfiria, hipersensibilidad a porfirinas, insuficiencia renal o hepática, embarazo, lactancia o que presentaran otros tumores.

3.2.3 Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante se basó en el protocolo descrito en el trabajo de Stupp del año 2005, consistente en la administración de 60 Gy de RT en 30 sesiones de 2 Gy cada una, repartidas durante 6 semanas a razón de 5 sesiones semanales y acompañada de TMZ concomitante 7 días a la semana desde el primer al último día de la RT. Esto fue seguido por 6 ciclos de TMZ, en cada uno de los cuales se administró el fármaco durante 5 días consecutivos intercalando 2 días de descanso hasta alcanzar los 28 días por ciclo¹⁸¹.

3.3 ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO

Se empleó la clasificación de la OMS de 2007 para la totalidad del grupo de pacientes incluidos en el estudio¹¹³. De este modo, se diferenció entre el grado III y IV de la OMS.

Se reclasificó a los pacientes del subgrupo de cirugía de rescate siguiendo los criterios de la clasificación de la OMS de 2016¹¹⁴. Así, dentro de este subgrupo se diferenciaron:

- El grado de la OMS del tumor en el momento del diagnóstico.
- El grado de la OMS en el momento de la cirugía de rescate.
- El estado del IDH. Los enzimas IDH1 e IDH2 son oxidorreductasas dependientes de NADP* (forma oxidada de la Nicotín adenín dinucleótido fosfatasa) que catalizan la formación de isocitrato a alfa-cetoglutarato. La IDH1 se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas mientras que la IDH2 se alberga en la mitocondria^{96, 103, 110}. Para la determinación del estado salvaje o mutado de este enzima se empleó de manera sistemática la técnica inmunohistoquímica. En caso de que con esta técnica la mutación del IDH resultara negativa se llevó a cabo la secuenciación del ADN en los tumores grado III, así como en los pacientes con sospecha de glioblastoma secundario, fundamentalmente aquellos menores de 50 años.

3.4 SEGUIMIENTO CLÍNICO

El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo por parte de los departamentos tratantes, esto es, Neurocirugía, Oncología Médica y Oncología Radioterápica. El período de seguimiento se prolongó hasta el 31 de Diciembre de 2018. Dicho seguimiento estuvo vertebrado en los controles de imagen con

RM cada 3 meses y en la evaluación clínica de los pacientes en las correspondientes Consultas Externas.

3.4.1 ILP:

El ILP comprendió desde el inicio del tratamiento hasta la documentación de una progresión siguiendo los criterios RANO (*Response assessment in neuro-oncology criteria*) (Tabla 2) ²⁰². Ello pudo objetivarse en la RM de control rutinaria o bien en un estudio de imagen motivado por un empeoramiento neurológico.

El diagnóstico de progresión requiere cumplir una de las siguientes condiciones:

- 1.-Aumento $\geq 25\%$, comparando con la RM basal o aquella RM en la que se haya objetivado un menor tamaño del tumor, de la suma de productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones que captan contraste. El paciente toma una dosis de esteroides igual o superior a la que tomaba al realizar la RM basal.
- 2.-Aumento significativo de las lesiones no captantes en T2/FLAIR no atribuible a comorbilidad (isquemia, RT, infección...) con dosis de esteroides iguales o superiores a los de la RM basal.
- 3.-Aparición de alguna lesión nueva.
- 4.-Deterioro clínico no atribuible a otras causas que no sea directamente el tumor o cambios en la dosis de esteroides.
- 5.-Aumento del número o tamaño de las lesiones no medibles.
- 6.-Fallecimiento o deterioro clínico severo.

TABLA 2. Criterios RANO (*Response Assessment in Neuro-oncology Criteria*) de progresión de la enfermedad neurooncológica²⁰²

3.4.2 Decisión de tratamiento de la progresión:

La cirugía de rescate se consideró en aquellos pacientes con una progresión radiológica o bien un empeoramiento clínico consistente en la aparición de déficit neurológico focal, deterioro de conciencia, síntomas de aumento de presión intracraneal o aumento en la frecuencia de crisis epilépticas. La indicación de cirugía resectiva en el momento de la progresión se llevó a cabo de forma individualizada y fue consensuada en el Comité de Neurooncología.

La indicación de la misma se basó en los siguientes criterios:

- KPS >70.
- Progresión de la enfermedad en un período mayor a 6 meses tras el diagnóstico.
- Administración del tratamiento adyuvante.
- Localización del tumor favorable que permitiera al menos una RST sin que de ello fuese esperable un déficit neurológico incapacitante.

3.4.3 Comité de Neurooncología:

El Comité de Neurooncología estuvo compuesto por facultativos implicados en el tratamiento de la enfermedad: Neurocirujanos, Oncólogos Médicos y Radioterapeutas, así como especialistas en Radiodiagnóstico y Anatomía Patológica. Por último, se sirvió de personal administrativo encargado de registrar cada caso tratado y dejar constancia de la decisión tomada. De este modo, cada paciente fue discutido de forma individualizada. El objetivo es, basándose en el

rigor científico y en la situación particular de cada enfermo, alcanzar una decisión de tratamiento consensuada.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.5.1 Estadística descriptiva

Para identificar la tendencia central y la dispersión de las variables cuantitativas fueron empleadas la media aritmética con la desviación estándar o bien la mediana con el rango, en función de que se asumiera o no el supuesto de la normalidad determinado mediante el test de *Kolmogorov-Smirnoff* (K-S). Para las variables categóricas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Como representaciones gráficas fueron empleados los diagramas de barras o de sectores para variables categóricas y los diagramas de barras o de cajas para las variables cuantitativas en función de que se cumpliera o no el supuesto de normalidad (K-S).

3.5.2 Análisis bivalente

Para el análisis de la asociación entre variables categóricas se empleó la prueba χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher.

La relación entre una variable independiente dicotómica y otra variable dependiente cuantitativa de distribución normal (K-S) se analizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes, valorándose el efecto mediante la diferencia de medias y su precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. En caso de que la variable dependiente no admitiera el supuesto de la normalidad (K-S) fue utilizado el test U de Mann-Whitney, siendo la medida del efecto la diferencia de las medianas.

3.5.3 Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia se llevó a cabo mediante la curva de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de supervivencia global (S_0) en el grupo compuesto por la totalidad de pacientes, así como en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate. Del mismo modo, se empleó este método para el análisis de supervivencia tras la progresión (S_1) en ambos grupos.

El impacto de cada una de las variables en la supervivencia se estimó mediante la prueba log rank. Con ello fue calculado el efecto de cada variable con su correspondiente OR (Odds ratio o razón de riesgo) con un intervalo de confianza del 95%. Se consideró como grado de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se efectuó posteriormente el análisis multivariante mediante la regresión de Cox. Fueron introducidas en el análisis multivariante aquellas variables que contaban con un valor de $p \leq 0,10$ en las curvas de supervivencia. De este modo, se calculó el efecto de cada variable en la supervivencia mediante el Riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95%.

El análisis estadístico se efectuó con el programa informático SPSS® en su versión 19.0 (IBM, Nueva York, Estados Unidos).

4. RESULTADOS

4.1 Análisis de la cohorte de pacientes con gliomas de alto grado

4.1.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

4.1.1.1 Muestra a estudio

Durante el período comprendido entre el 1 de Enero de 2008 y el 31 de Diciembre de 2017 fueron atendidos en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón un total de 328 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Fue posible completar el seguimiento en 223 pacientes (68%) siendo la duración media del mismo de $14,3 \pm 10,9$ meses.

4.1.1.2 Variables epidemiológicas y preoperatorias

Edad

La edad media de los pacientes se situó en $62,2 \pm 13,9$ años. La mediana resultó de 61 años (20-87). La agrupación etaria siguió una distribución normal (Z de KS=0,931; $p=0,301$) (Figura 11). En total 41 (18,4%) pacientes fueron menores de 50 años.

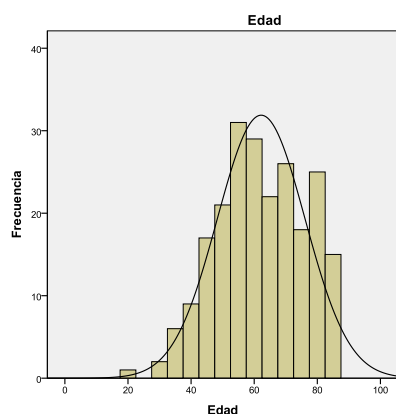


Figura 11. Distribución etaria de los pacientes

Sexo

Del total de 328 pacientes, 185 fueron varones (56,4%) y 143 mujeres (43,6%) (Figura 12).

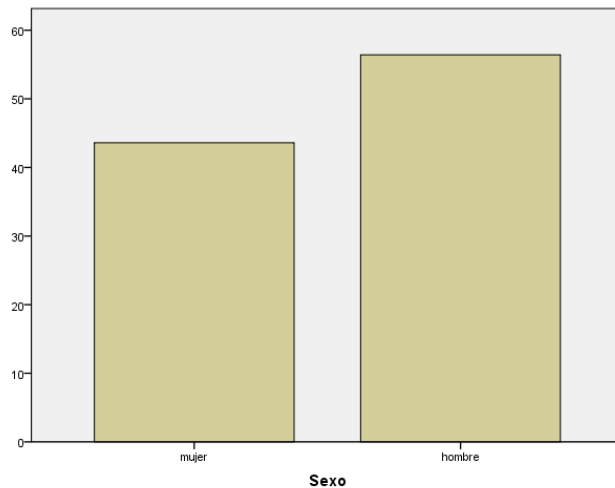


Figura 12. Distribución por sexos

KPS

El KPS inicial fue de 100 en 90 pacientes (40,3%), 90 en 49 pacientes (22%), 80 en 72 de los participantes (32,3%), 70 en 7 casos (3,1%) y de 60 o menor en 5 casos (2,2%). Este reparto no cumplió el supuesto de normalidad (Z de K-S=4,356; $p<0,001$).

Localización del tumor

El tumor se localizaba en una región cerebral no elocuente en 150 casos (67,3%) mientras que en 73 (32,7%) se localizaba en una zona elocuente (Figura 13).

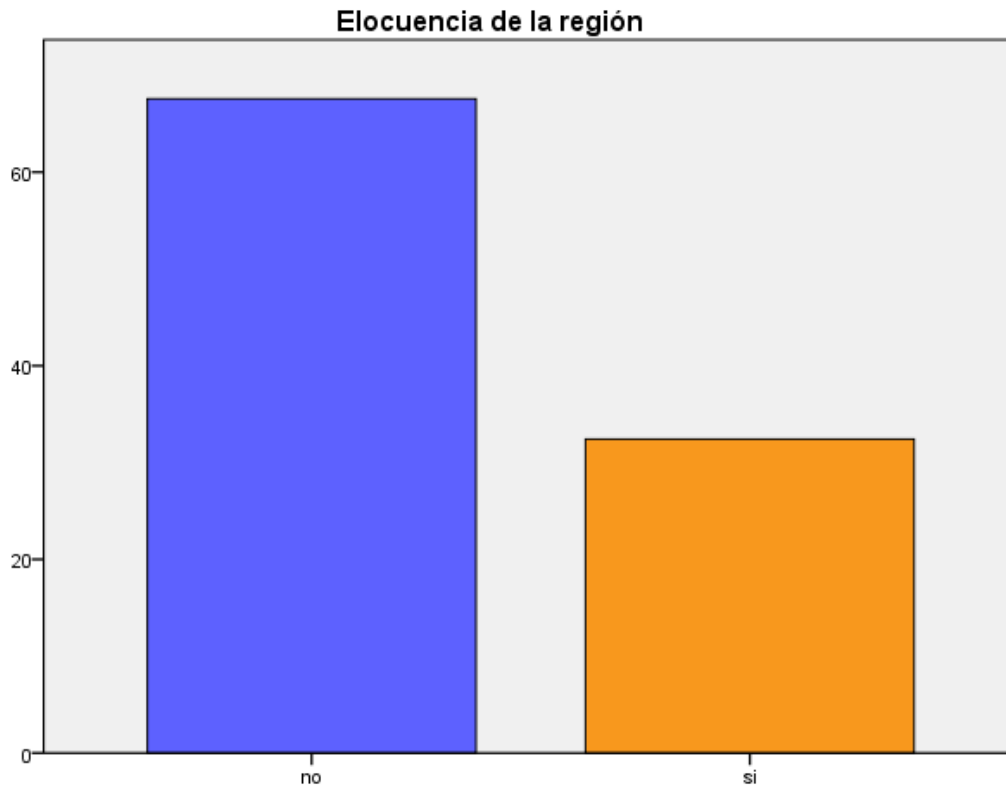


Figura 13. Distribución según la localización de la lesión.

Tratamiento

En 133 casos (59,6%) se llevó a cabo una cirugía con finalidad resectiva en el momento del diagnóstico, en 70 (31,4%) se realizó una cirugía con finalidad diagnóstica (biopsia excisional o bien guiada con navegación o estereotaxia) y en 20 casos (9%) se desestimó cualquier tratamiento quirúrgico (Figura 14).

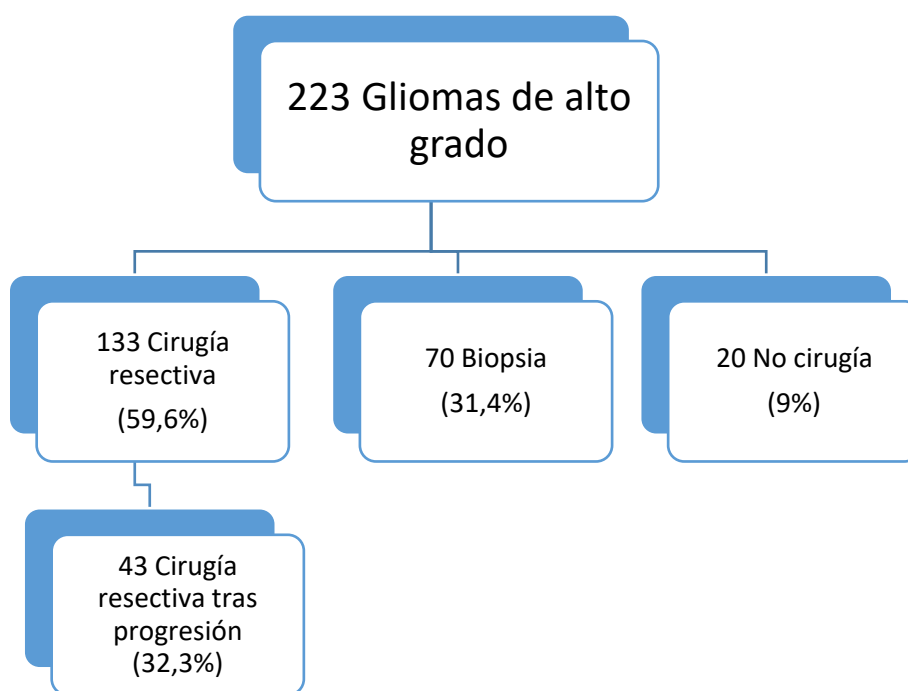


Figura 14. Distribución según la decisión de tratamiento.

En cuanto al GR1 fue posible una RPC en 89 casos (66,9%) mientras que en 44 casos (33,1%) tuvo lugar una RST (Figura 15).

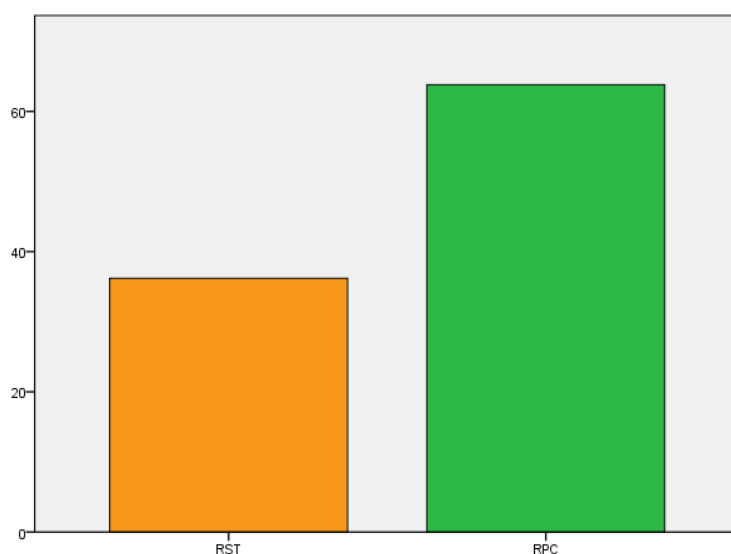


Figura 15. Distribución según el GR1.

Diagnóstico anatomopatológico

El grado histológico de la OMS fue III en 38 pacientes (18,7%) y IV en 165 casos (81,3%) (Figura 16).

Grado Inicial

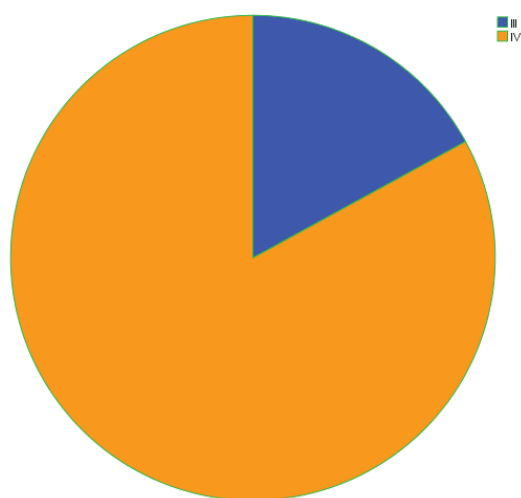


Figura 16. Distribución según el grado histológico de la OMS.

Progresión de la enfermedad

La mediana del ILP se situó en 10,9 meses (1,0-34,8). En el momento de la progresión tras una primera línea de tratamiento, en 43 de los 133 pacientes (32,3%) en los que había tenido lugar una cirugía resectiva inicial, se llevó a cabo una cirugía de rescate con el fin de reducir al máximo posible la carga tumoral.

Supervivencia global (S₀)

La mediana de supervivencia global determinada mediante la curva de Kaplan-Meier fue de 15,4 meses (0-66,3). Por su parte, la mediana de

supervivencia tras la progresión se situó en 7,8 meses (0-47,4). Al final del seguimiento fallecieron 200 pacientes (89,7%) mientras que 23 (10,3%) de ellos permanecían vivos. La progresión tumoral se identificó como causa directa del fallecimiento en 96 de los casos (48%).

4.1.2 RELACIÓN DE LA EDAD CON LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR Y GRADO DE LA OMS

El tumor se localizó en una región elocuente en 12 (29,3%) de los pacientes menores de 50 años mientras que la localización en una región elocuente tuvo lugar en 51 (28,0%) pacientes por encima de 50 años ($p=0,734$).

En cuanto al grado de la OMS, en 16 (39,0%) de los pacientes menores de 50 años y en 22 (12,1%) de los pacientes por encima de 50 años tuvo lugar el diagnóstico de astrocitoma grado III. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p<0,001$).

4.1.3 RELACIÓN DEL TRATAMIENTO EFECTUADO CON LA EDAD, LOCALIZACIÓN Y KPS

En relación a la edad y el tratamiento empleado, la totalidad de los pacientes en los que no se llevó a cabo intervención alguna eran mayores de 50 años.

En cuanto a la elección de cirugía resectiva frente a biopsia, la primera tuvo lugar en 27 (65,8%) de los pacientes menores de 50 años y en 106 pacientes por encima de 50 años (58,2%). Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,05$).

Entre los pacientes en los que se realizó cirugía con finalidad diagnóstica, 25 (35,7%) presentaban tumores en región elocuente, mientras que de los pacientes en los que se llevó a cabo cirugía resectiva, 44 (33,1%) presentaban tumores localizados en áreas elocuentes ($p = 0,355$). Un total de 4 (20%) pacientes en los que no se llevó a cabo ninguna intervención presentaban el tumor en una zona elocuente.

La situación funcional expresada mediante el KPS mostró relación con el tratamiento empleado ($p < 0,001$) (Tabla 3).

		Intervención			Total
		No cirugía	Biopsia	Cirugía resectiva	
KPS1	60	5	0	0	5
	70	5	1	1	7
	80	8	43	21	72
	90	2	12	35	49
	100	0	14	76	90
Total		20	70	133	223

Tabla 3. Relación entre el KPS y el manejo terapéutico.

4.1.4 RELACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL (S_0) CON LAS DIFERENTES VARIABLES (Prueba Log Rank)

Sexo

La supervivencia media en varones fue de 16,7 \pm 2,8 meses mientras que en mujeres se situó en 14,1 \pm 2,8 meses ($p = 0,107$).

Edad

La supervivencia media en menores de 50 años fue de 19,0 \pm 2,6 meses mientras que en mayores de 50 años se situó en 13,0 \pm 1,6 meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$).

Puntuación en la escala KPS

La supervivencia en pacientes con KPS inicial de 100 fue de 15,9+/-1,4 meses. En pacientes con KPS de 90 se situó en 14,2+/-1,5 meses, mientras que para un KPS de 80 fue de 7,2+/-1,1 meses. Por su parte, la media de supervivencia para un KPS de 70 fue de 5,1+/-1,5 meses, mientras que se situó en 4,8+/-2,1 meses para pacientes con KPS de 60. Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p < 0,001$).

Elocuencia de la región afectada

La supervivencia en pacientes con tumores que ocupaban regiones elocuentes fue de 16,3+/-2,2 meses, mientras que en aquellos con tumores situados en zonas no elocuentes fue de 14,8+/-2,9 meses ($p = 0,337$).

GR1

En pacientes en los que se llevó a cabo una RPC en la cirugía inicial la supervivencia fue de 19,3+/-3,0 meses, mientras que en aquellos en los que tuvo lugar una RST la supervivencia se situó en 12,6+/-2,1 meses. Dicha diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$).

Grado de la OMS

La media de supervivencia en pacientes con glioma grado III de la OMS fue de $29,9 \pm 7,2$ meses, mientras que en los casos con grado IV alcanzó los $12,7 \pm 1,4$ meses. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Cirugía de rescate en la progresión

Los pacientes en los que se llevó a cabo cirugía de rescate en la progresión presentaron una supervivencia de $21,5 \pm 4,2$ meses, mientras que aquellos en los que no tuvo lugar dicha intervención sobrevivieron $12,3 \pm 1,7$ meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$) (Figura 17).

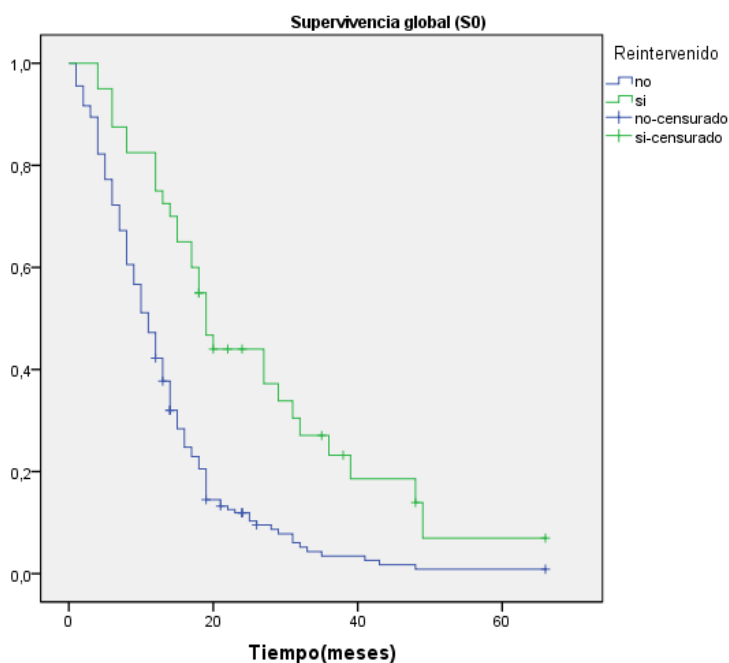


Figura 17. Curva de supervivencia global (S₀) donde se comparan los pacientes en los que se llevó a cabo cirugía de rescate con aquellos en los que no se realizó.

4.1.5 IMPACTO DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL (S₀) (Modelo de regresión multivariante de Cox)

Fueron identificadas como factores de protección las siguientes variables:

-KPS: Con una OR 0,92 (0,89-0,95 IC 95%) ($p<0,001$)

-RPC frente a RST con un OR de 0,95 (0,92-0,98; IC 95%) ($p<0,001$).

-Cirugía de rescate con una OR de 0,94 (0,91-0,97; IC 95%) ($p<0,001$).

Se identificó como factor de riesgo:

-Grado IV frente a Grado III de la OMS con un OR 1,67 (1,43-1,81; IC 95%) ($P<0,001$).

La edad superior a 50 años no mostró un impacto significativo en este modelo.

4.1.6 RELACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA TRAS EL DIAGNÓSTICO DE PROGRESIÓN (S₁) CON LAS DIFERENTES VARIABLES (Prueba Log Rank)

Sexo

La supervivencia media tras detectarse la progresión en varones fue de 7,9+/-2,2 meses, mientras que en mujeres se situó en 7,6+/-3,4 meses ($p=0,458$).

Edad

La supervivencia media tras el diagnóstico de progresión en menores de 50 años fue de $13,8 \pm 2,7$ meses, mientras que en mayores de 50 años se situó en $5,5 \pm 1,7$ meses. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Elocuencia de la región afectada

La supervivencia media tras la progresión en pacientes con tumores situados en regiones no elocuentes se situó en $7,1 \pm 1,7$ meses, mientras que en pacientes con tumores en zonas elocuentes fue de $7,9 \pm 2,3$ meses ($p = 0,234$).

GR1

La supervivencia media tras la progresión en pacientes en los que se llevó a cabo una RPC en la cirugía inicial fue de $8,9 \pm 2,0$ meses, mientras que en los que se realizó una RST la supervivencia se situó en $5,6 \pm 1,3$ meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$).

Grado de la OMS

La supervivencia media tras la progresión en pacientes diagnosticados de glioma grado III de la OMS fue de $14,8 \pm 4,6$ meses, mientras que en los grado

IV se situó en $5,5 \pm 1,4$ meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$).

Cirugía de rescate en la progresión

La supervivencia media tras la progresión en pacientes en los que se llevó a cabo cirugía de rescate fue de $12,5 \pm 2,5$ meses, mientras que en los que no se llevó a cabo cirugía de rescate fue de $4,9 \pm 1,4$ meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$) (Figura 18).

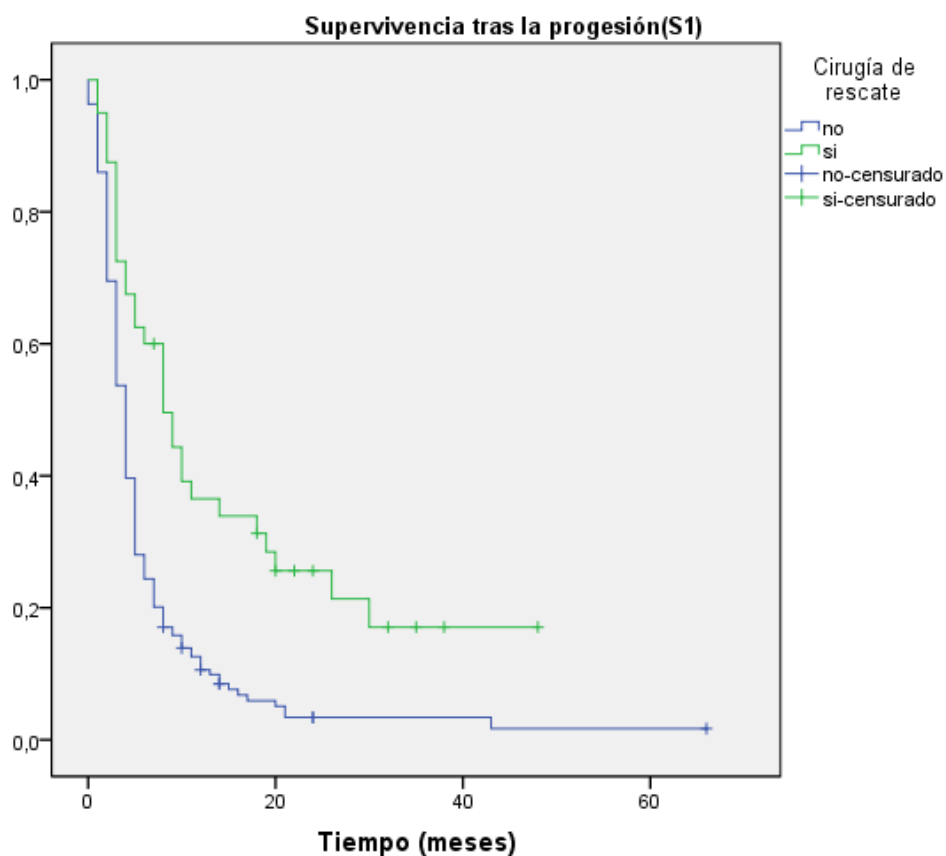


Figura 18. Curva de supervivencia tras la progresión (S_1) donde se comparan los pacientes en los que se llevó a cabo cirugía de rescate con aquellos en los que no tuvo lugar.

4.1.7 IMPACTO DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN LA SUPERVIVENCIA TRAS LA PROGRESIÓN (S_1) (Modelo de regresión multivariante de Cox)

El modelo multivariante identificó la cirugía de rescate como único factor de protección para la S_1 con un riesgo relativo de 0,92 (0,89-0,95; IC 95%) ($p<0,001$).

Este modelo mostró el grado IV de la OMS como único factor de riesgo para la supervivencia tras la progresión con un riesgo relativo de 1,19 (1,04-1,34; IC 95%) ($p<0,001$).

No se apreció significación estadística para la edad y el GR1 en este modelo.

4.2 Análisis del subgrupo en el que se llevó a cabo la cirugía de rescate

4.2.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

4.2.1.1 Muestra a estudio

Se identificaron un total de 43 pacientes con diagnóstico de tumor glial grado III o IV de la OMS en los que se llevó a cabo cirugía de rescate durante el período estudiado, lo que supone un 32,3% de los 133 en los que se efectuó cirugía resectiva como tratamiento inicial y un 19,3% del total de 223 pacientes en los que se completó el seguimiento.

4.2.1.2 Variables epidemiológicas y preoperatorias

Edad

La edad media de estos pacientes se situó en $51,3 \pm 6,3$ años. La mediana fue de 50 años (28-79) (Figura 19). En el momento del diagnóstico 20 (46,5%) pacientes eran menores de 50 años.

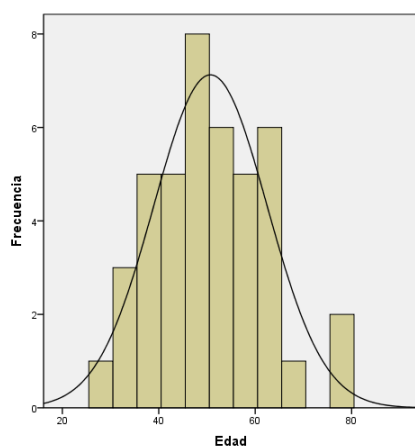


Figura 19. Distribución etaria en el subgrupo con cirugía de rescate.

RESULTADOS

La edad en este subgrupo resultó significativamente menor que en los pacientes no reintervenidos ($p<0,001$). La frecuencia de pacientes menores de 50 años resultó del mismo modo mayor que en el subgrupo de pacientes no reintervenidos ($p<0,001$).

Sexo

Del total de pacientes en los que se llevó a cabo la cirugía de rescate 28 (65,1%) fueron varones y 15 (34,9%) mujeres (Figura 20).

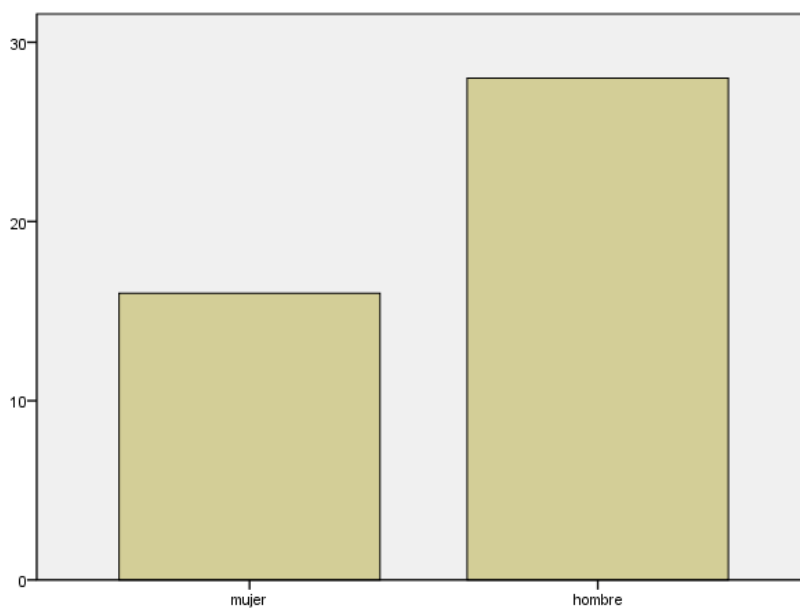


Figura 20. Distribución por sexos.

No se hallaron diferencias significativas en la distribución por sexos entre el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate y el resto de pacientes ($p=0,138$).

KPS

La media del KPS inicial en los pacientes reoperados fue de 96 ± 2 frente a 90 ± 3 en no reoperados. Dicha diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,001$).

Localización del tumor

El tumor se localizaba en una región cerebral no elocuente en 24 (55,8%) casos mientras que en 19 (44,2%) se localizaba en una zona elocuente (Figura 21).

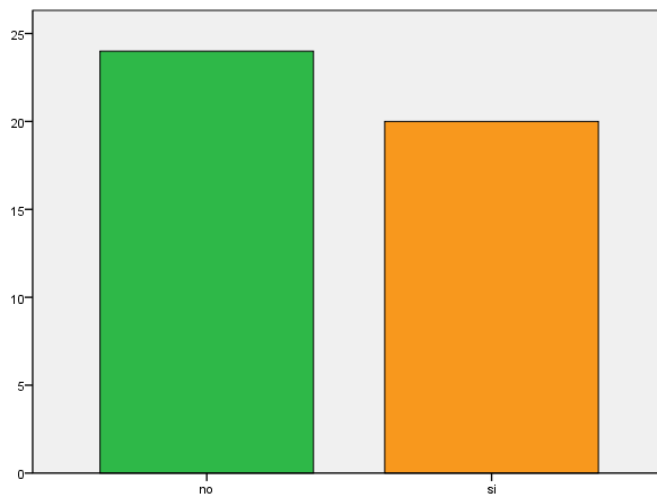


Figura 21. Distribución según la localización del tumor.

No se apreció significación estadística en la distribución de la zona afectada respecto a los pacientes no reintervenidos ($p=0,067$).

Tratamiento quirúrgico

Número de intervenciones

En 39 (90,1%) pacientes tuvo lugar una cirugía de rescate, mientras que en los 4 (9,9%) restantes se llevaron a cabo dos cirugías de rescate separadas por un ILP.

GR1

En cuanto al GR1 fue posible una RPC en 23 casos (53,5%) mientras que en 20 casos (46,5%) tuvo lugar una RST. Esta proporción no alcanzó diferencia significativa respecto a la presente en pacientes no reintervenidos ($p=0,132$).

GR2

En la cirugía de rescate la RPC tuvo lugar en 24 (55,8%) casos mientras que en 19 (44,2%) de los casos tuvo lugar una RST (Figura 22).

La diferencia entre el GR1 y GR2 dentro de este subgrupo no alcanzó significación estadística ($p=0,809$).

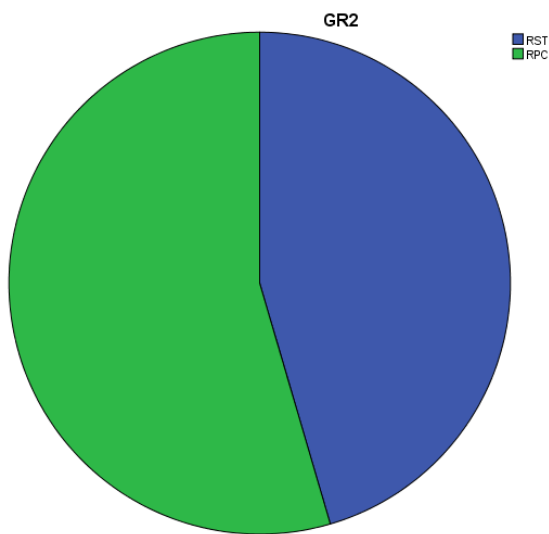


Figura 22. Distribución según el GR2.

CPDESP

La intervención inicial se llevó a cabo con paciente despierto (CPDESP1) en 10 (23,2%) casos (Figura 23).

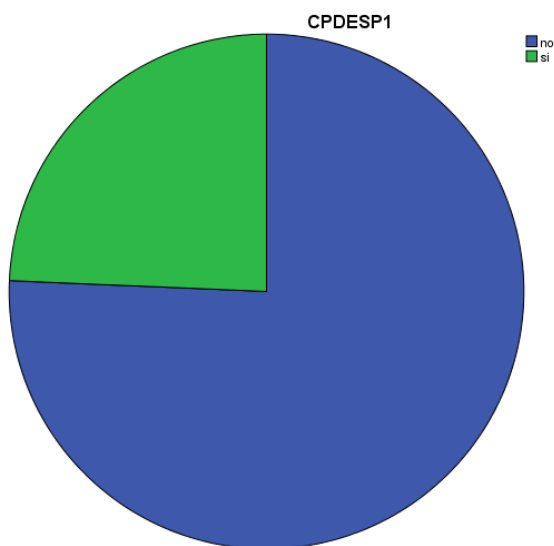


Figura 23. Pacientes con CPDESP1 en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

RESULTADOS

La cirugía de rescate estuvo guiada con paciente despierto (CPDESP2) en 9 (20,9%) casos (Figura 24).

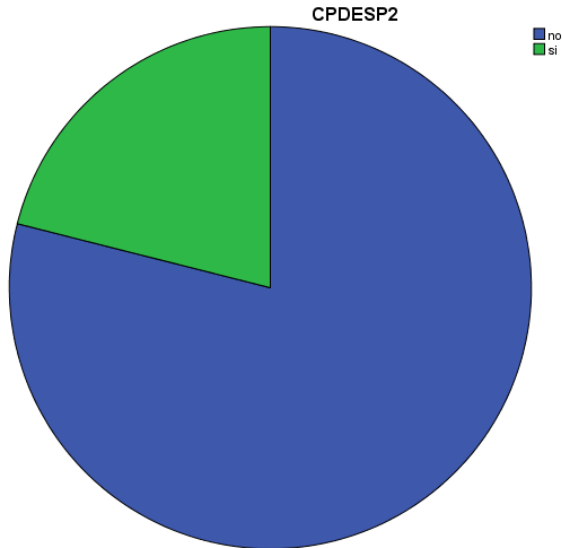


Figura 24. Pacientes con CPDESP2 en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

En un total de 11 (25,6%) pacientes tuvo lugar CPDESP en al menos uno de los procedimientos.

CCFM

La primera intervención estuvo guiada con CCFM en 9 (20,9%) casos (Figura 25).

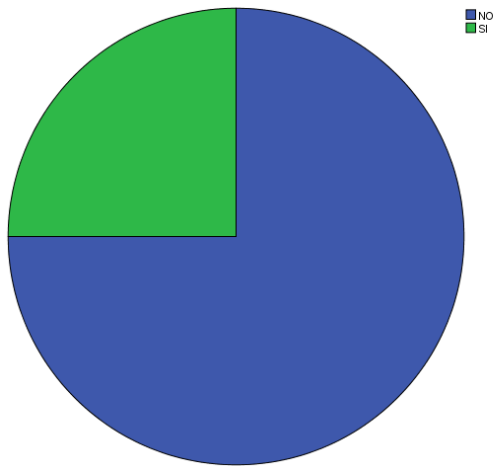


Figura 25. Pacientes con CCFM1 en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate

En la cirugía de rescate la CCFM se empleó en 15 (34,9%) casos (Figura 26).

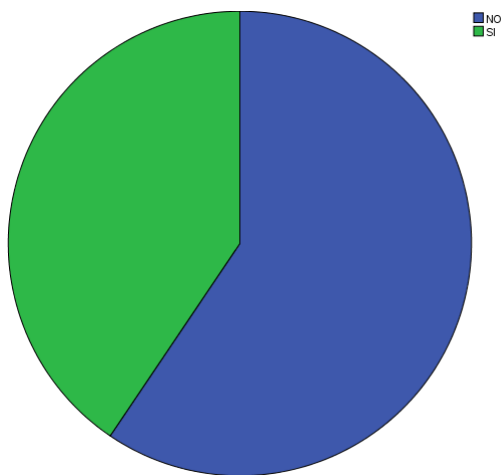


Figura 26. Pacientes con CCFM2 en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

En un total de 16 (37,2%) pacientes se empleó CCFM en al menos uno de los procedimientos.

5ALA

La extirpación inicial estuvo guiada con 5-ALA en 3 (7,0%) de los pacientes (Figura 27).

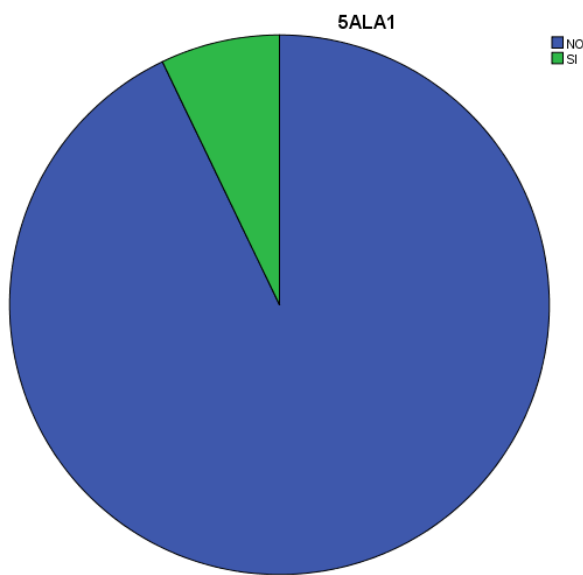


Figura 27. Pacientes con 5ALA1 en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

En la cirugía de rescate el 5-ALA se empleó en 7 casos (16,3%) (Figura 28).

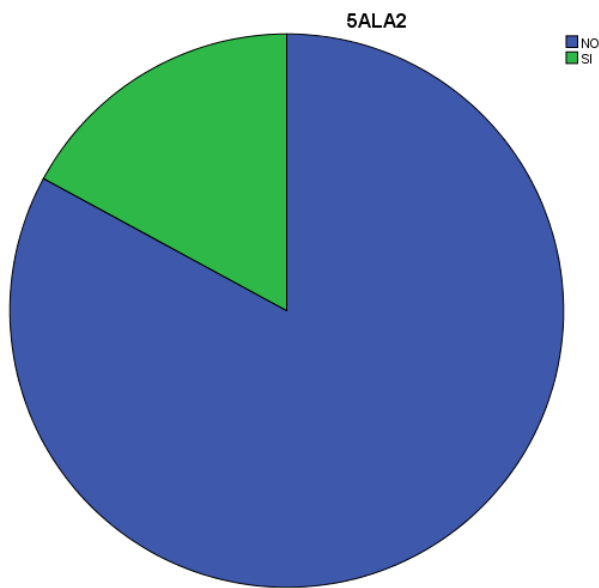


Figura 28. Pacientes con 5ALA2 en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

En un total de 8 (18,6%) pacientes se empleó el 5-ALA para guiar la extirpación en al menos uno de los procedimientos.

4.2.2 RELACIÓN ENTRE GR1 Y GR2 CON LA LOCALIZACIÓN Y EL EMPLEO DE TÉCNICAS PARA LA EXTIRPACIÓN GUIADA (CCFM, CPDESP, 5-ALA)

GR1-LOCALIZACIÓN

La RPC tuvo lugar en 13 (54,2%) pacientes con tumor localizado en una región no elocuente y en 10 (52,6%) pacientes con tumor en área elocuente ($p=0,306$).

RESULTADOS

	RST1	RPC1
No elocuente	11	13
Elocuente	9	10

GR1 – CPDESP1

No se hallaron diferencias en el empleo de cirugía con paciente despierto y el grado de extirpación logrado en la intervención inicial ($p=0,538$).

	RST1	RPC1
CPDESP1: NO	16	17
CPDESP1: SÍ	4	6

GR1 –CCFM1

No se hallaron diferencias en el empleo de CCFM y el grado de extirpación logrado en la intervención inicial ($p=0,700$).

	RST1	RPC1
CCFM1: NO	15	19
CCFM1: SÍ	5	4

GR1-5ALA1

No se hallaron diferencias en el empleo de cirugía guiada con 5-ALA y el grado de extirpación logrado en la intervención inicial ($p=0,598$).

	RST1	RPC1
5ALA1: NO	18	22
5ALA1: SÍ	2	1

GR2-LOCALIZACIÓN

La RPC en la cirugía de rescate tuvo lugar en 13 (59,1%) pacientes con tumores localizados en zonas no elocuentes y en 11 (52,4%) pacientes con tumores en región elocuente ($p=0,658$).

	RST2	RPC2
No elocuente	9	13
Elocuente	10	11

GR2-CPDESP2

No se hallaron diferencias en el empleo de cirugía con paciente despierto y el grado de extirpación logrado en la cirugía de rescate ($p=0,693$).

	RST2	RPC2
CPDESP1: NO	14	20
CPDESP1: SÍ	5	4

GR2- CCFM2

No se hallaron diferencias en el empleo de CCFM2 y el grado de extirpación logrado en la cirugía de rescate ($p=0,508$).

	RST2	RPC2
CCFM2: NO	13	15
CCFM2: SÍ	6	9

GR2-5ALA2

La diferencia en el GR2 con el empleo de 5-ALA no alcanzó significación estadística, si bien se apreció una tendencia de asociación entre el empleo de cirugía guiada con 5-ALA y la obtención de RPC ($p < 0,091$).

	RST2	RPC2
5ALA2: NO	18	18
5ALA2: SÍ	1	6

4.2.3 DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

El grado histológico inicial de la OMS fue III en 14 pacientes (32,6%) y IV en 29 (67,4%) (Figura 29), de tal manera que la frecuencia de pacientes con gliomas grado III fue significativamente mayor en este subgrupo que en el de pacientes no reintervenidos ($p < 0,003$).

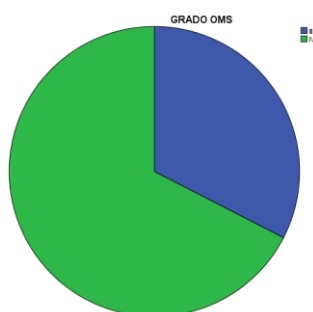


Figura 29. Grado de la OMS en la cirugía inicial en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

RESULTADOS

El grado de la OMS en la reintervención resultó III en 10 casos (23,3%) mientras que en 33 (76,7%) fue IV.

El estado IDH fue salvaje en 31 (72,1%) casos y mutado en 12 (27,9%) (Figura 30).

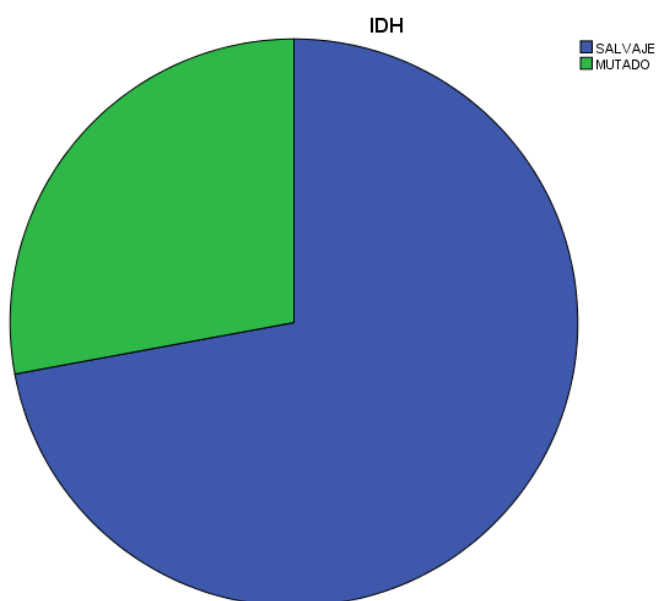


Figura 30. Estado del IDH en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

4.2.4 ESTADO DEL IDH Y RELACIÓN CON LA EDAD, SEXO, LOCALIZACIÓN Y GRADO DE LA OMS

El IDH estuvo mutado en 8 (40,0%) de los pacientes menores de 50 años y en 4 (17,4%) de los pacientes de edad igual o mayor a 50 años ($p=0,172$).

RESULTADOS

	IDH salvaje	IDH mutado
<50 años	12	8
>=50 años	19	4

El IDH estuvo mutado en 5 mujeres (33,3%) y en 7 hombres (25%) (p=0,295).

	IDH salvaje	IDH mutado
Mujer	10	5
Hombre	21	7

El IDH estuvo mutado en 5 (20,8%) de los pacientes con tumores en localizaciones no elocuentes, mientras que esta mutación estuvo presente en 7 (36,8%) casos con tumores en áreas elocuentes (p=0,245).

	IDH salvaje	IDH mutado
No elocuente	19	5
Elocuente	12	7

Un total de 6 (42,9%) pacientes con diagnóstico inicial de grado III de la OMS presentaron mutación en el IDH, mientras que 6 (20,7%) de los pacientes

con diagnóstico inicial grado IV de la OMS presentaron dicha mutación. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p < 0,005$).

	IDH salvaje	IDH mutado
Grado III	8	6
Grado IV	23	6

4.2.5 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON CIRUGÍA DE RESCATE

La mediana del ILP tras la primera intervención en el subgrupo de pacientes reintervenidos se situó en 9 meses (7-26). No se apreció diferencia en la duración del ILP respecto al grupo de pacientes no reintervenidos ($p = 0,401$).

La mediana de supervivencia global determinada mediante la curva de Kaplan-Meier fue de 21,5 \pm 4,2 meses. Por su parte, la mediana de supervivencia tras la progresión se situó en 12,5 \pm 2,5 meses.

Al final del seguimiento fallecieron 29 (67,4%) pacientes. La progresión tumoral se identificó como causa directa del fallecimiento en 25 (86,2%) casos.

4.2.5.1 RELACIÓN DE LA SUPERVIVENCIA CON LAS DIFERENTES VARIABLES EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON CIRUGÍA DE RESCATE (Prueba Log Rank)

Sexo

La supervivencia media en varones fue de $22,2 \pm 3,4$ meses mientras que en mujeres se situó en $18,1 \pm 3,8$ meses ($p=0,307$).

Edad

La supervivencia media en menores de 50 años fue de $26,2 \pm 2,6$ meses mientras que en mayores de 50 años se situó en $17,1 \pm 1,9$ meses.

Esta diferencia alcanzó la significación estadística ($p<0,001$).

KPS inicial

La supervivencia media en pacientes con KPS de 70 se situó en $15,2 \pm 1,5$ meses, en pacientes con KPS de 80 estuvo en $18,3 \pm 1,9$ meses, mientras en pacientes con KPS 90 fue de $22,9 \pm 3,3$ meses y en pacientes con KPS de 100 alcanzó los $23 \pm 3,6$ meses. Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($p<0,001$).

Elocuencia de la región afectada

La supervivencia en pacientes con tumores que ocupaban regiones elocuentes fue de $20,2 \pm 2,7$ meses, mientras que en aquellos con tumores situados en zonas no elocuentes fue de $22,1 \pm 2,4$ meses ($p = 0,997$).

GR1

En pacientes en los que se llevó a cabo una RPC en la cirugía inicial la supervivencia fue de $23,3 \pm 2,0$ meses, mientras que en aquellos en los que tuvo lugar una RST la supervivencia se situó en $20,2 \pm 2,4$ meses ($p=0,355$).

GR2

En aquellos pacientes en los que se logró una RPC en la cirugía de rescate la supervivencia alcanzó los $23,6 \pm 2,9$ meses, mientras que en los que tuvo lugar una RST la supervivencia fue de $18,8 \pm 2,3$ meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p<0,001$).

CPDESP1

Dentro del subgrupo de pacientes con cirugía de rescate, aquellos en los que se llevó a cabo la cirugía inicial con paciente despierto presentaron una supervivencia de $20,7 \pm 3,2$ meses, mientras que aquellos en los que no se indicó la cirugía con paciente despierto sobrevivieron $22,6 \pm 2,5$ meses ($p=0,761$).

CPDESP2

Los pacientes en los que se llevó a cabo la cirugía de rescate con paciente despierto presentaron una supervivencia de $23,1 \pm 3,0$ meses, mientras que aquellos en los que no se indicó la técnica con paciente despierto en la cirugía de rescate sobrevivieron $20,9 \pm 3,2$ meses ($p=0,246$).

CPDESP

Los pacientes en los que tuvo lugar una cirugía con paciente despierto en alguna de las intervenciones alcanzaron una supervivencia de $20,9 \pm 3,1$ meses, mientras que los pacientes en los que no se llevó a cabo cirugía con paciente despierto en ninguno de los procedimientos sobrevivieron $22,8 \pm 2,9$ meses ($p=0,932$).

CCFM1

En los pacientes en los que se llevó a cabo una extirpación inicial guiada con control de función motora la supervivencia fue de $23,8 \pm 3,3$ meses, mientras que aquellos en los que no se empleó dicha técnica en la cirugía inicial sobrevivieron $18,9 \pm 2,1$ meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p<0,013$).

CCFM2

Aquellos pacientes en los que la cirugía de rescate estuvo guiada con control de función motora presentaron una supervivencia de $23,2 \pm 2,7$ meses, mientras que en el resto la supervivencia fue de $19,2 \pm 2,2$ meses ($p=0,073$).

CCFM

Los pacientes en los que se empleó cirugía con control de la función motora en alguna de las intervenciones sobrevivieron $23,5 \pm 3,2$ meses, mientras que aquellos en los que no fue empleada presentaron una supervivencia de $19,3 \pm 2,9$ meses. Esta diferencia alcanzó significación estadística ($p<0,012$).

Cirugía inicial guiada con 5-ALA

El reducido número de pacientes de este subgrupo en los que se llevó a cabo la cirugía inicial guiada con 5-ALA impidió poder llevar a cabo el análisis de supervivencia.

Cirugía de rescate guiada con 5-ALA

Los pacientes en los que se llevó a cabo la cirugía de rescate guiada con 5-ALA presentaron una supervivencia de $20,9 \pm 2,3$ meses, mientras que aquellos en los que no se empleó esta herramienta sobrevivieron $22,7 \pm 2,9$ meses ($p=0,721$).

Cirugía guiada con 5-ALA

Aquellos pacientes en los que tuvo lugar una cirugía guiada con 5-ALA en cualquiera de los procedimientos alcanzaron una supervivencia de $20,7 \pm 2,6$ meses, mientras que aquellos en los que no se empleó esta herramienta sobrevivieron $22,8 \pm 2,7$ meses ($p=0,624$).

Grado de la OMS

La media de supervivencia dentro de este subgrupo en pacientes con gliomas grado III de la OMS fue de $35,1 \pm 7,2$ meses, mientras que en los casos con grado IV alcanzó los $17,9 \pm 1,4$ meses. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Estado del IDH

Los pacientes con IDH mutado sobrevivieron $25,4 \pm 3,2$ meses, mientras que aquellos con IDH salvaje tuvieron una supervivencia de $20,5 \pm 3,1$ meses ($p=0,080$).

4.2.5.2 IMPACTO DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON CIRUGÍA DE RESCATE (Modelo multivariante de Cox)

Fueron identificadas como factores de protección las siguientes variables:

-RPC frente a RST en la variable GR2 con un RR de 0,94 (0,91-0,97; IC 95%) (p<0,001).

-CCFM con un RR de 0,96 (0,93-0,99; IC 95%) (p<0,002).

Se identificó como factor de riesgo:

-El grado IV de la OMS con una RR de 1,05 (1,02-1,08; IC 95%) (p<0,002).

La edad superior a 50 años y el KPS1 no mostraron un impacto significativo en este modelo.

La mutación del IDH presentó tendencia como factor de protección (p=0,087).

5. DISCUSIÓN

Nuestra serie muestra la experiencia acumulada en el tratamiento de gliomas de alto grado en los últimos diez años en una única institución con posterioridad al trabajo de Stupp de 2005. Este trabajo estandarizó el tratamiento de los gliomas de alto grado en el momento del diagnóstico¹⁸¹. Durante el período señalado fueron atendidos en nuestro centro un total de 328 pacientes con gliomas de alto grado, una media superior a 30 pacientes por año, lo que convierte a nuestra institución en un centro de alto volumen para el tratamiento de esta enfermedad^{80, 105} hecho que, a su vez, se relaciona con mejores resultados⁸⁰.

Teniendo en cuenta que nuestro centro da cobertura a un área poblacional aproximada de 900.000 habitantes, la incidencia anual de esta enfermedad se situó en 3,65 casos por cada 100.000 habitantes. Esta cifra se encuentra dentro del rango de 3,19 y 5 casos por cada 100.000 habitantes-año descrito en la literatura^{139, 140}.

La bibliografía ha establecido diferentes intervalos etarios para el diagnóstico de los gliomas de alto grado, situando la edad de debut de la enfermedad entre los 53 y 64 años^{140, 209}. Existe un aumento progresivo en la incidencia conforme aumenta la edad, de manera que en el intervalo entre los 75 y los 84 años se han descrito incidencias de hasta 15,24 casos por cada 100.000 habitantes-año¹⁴⁰. En los tumores grado III la edad de debut es menor situándose

en torno a los 40 y 47 años^{139, 140, 177}. La edad media descrita en nuestra serie, alrededor de 62 años, se encuentra dentro del intervalo descrito en la bibliografía. Hemos observado además cómo la frecuencia del diagnóstico de astrocitoma grado III en menores de 50 años (39,0%) triplicó a la presente en mayores de 50 años (12,1%).

En relación con la distribución por sexos, en nuestra serie un 56,4% resultaron hombres mientras que el 43,6% restante fueron mujeres. Ello le sitúa en una proporción 1.3:1, lo que dio lugar a una distribución por sexos más equilibrada que el 1.5:1 descrito en la literatura¹⁸⁹.

Más del 90% de los pacientes presentaron una situación funcional buena, con un KPS mayor de 70 en el momento del diagnóstico.

En cuanto a la localización del tumor, en aproximadamente un tercio de los casos invadía regiones elocuentes, mientras que no lo hacía en los dos tercios restantes. La frecuencia de tumores en zonas elocuentes según la literatura se encuentra entre el 27-45%^{156, 168, 213}. En nuestra serie, no se apreció relación entre la edad de los pacientes y la presencia de tumor en una zona elocuente.

Se optó por un tratamiento radical en seis de cada diez pacientes. En tres de cada diez la cirugía tuvo un papel diagnóstico, mientras que en uno de cada diez se desestimó cualquier tratamiento neuroquirúrgico. Se identificó una

relación entre la edad y la modalidad de tratamiento efectuado, de tal modo que todos aquellos pacientes en los que se desestimó el tratamiento fueron mayores de 50 años. Por su parte, la indicación de biopsia frente a cirugía resectiva tuvo mayor peso en el subgrupo de pacientes mayores de 50 años. La situación funcional definida por el KPS guardó relación con la modalidad de tratamiento empleada. No se observó, sin embargo, relación entre la indicación de biopsia o cirugía resectiva y la presencia o no de tumor en zonas elocuentes. Años atrás la biopsia en tumores albergados en áreas con alta funcionalidad constituía una práctica común con el fin de evitar morbilidad y deterioro funcional a consecuencia de la cirugía⁷⁹. Sin embargo, la disponibilidad de herramientas para monitorizar la función motora y el lenguaje han hecho que puedan plantearse extirpaciones amplias de los tumores localizados en áreas elocuentes.

En nuestra serie el GR logrado en la intervención inicial se aproximó a la totalidad (RPC) en dos tercios de los pacientes, mientras que en el tercio restante tuvo lugar la RST. Existe en la literatura una amplia variedad en cuanto a los GR descritos en diversos trabajos, lo que se corresponde a su vez con diferentes metodologías a la hora de calcular esta variable¹⁷⁴. Contamos con estudios que expresan el GR de un modo cuantitativo volumétrico, a modo de porcentaje, otros categorizado de diferentes formas, mientras que algunos trabajos se centran en calcular el grado de tumor residual tras la extirpación. El GR descrito en cada trabajo puede, por tanto, variar de forma manifiesta. De este modo, en la serie de Chaichana y cols la frecuencia de intervenciones con RPC fue del 26%³⁵. En dicha serie, de manera similar a la nuestra, se describió una relación

inversamente proporcional entre la edad de los pacientes y el número de cirugías resectivas que tuvieron lugar³⁵. En cuanto al volumen extirpado a partir del que existe un beneficio en la cirugía de rescate, Oppenlander y cols lo sitúan en el 80%¹³⁷, muy próximo al 78% previamente descrito por Sanai y cols para cirugía inicial de glioblastoma en una serie de más de 500 pacientes¹⁶². En este trabajo el beneficio máximo en la supervivencia se obtuvo en pacientes con GR > 97% con una supervivencia global de 30 meses.

Existe una evidente necesidad de homogeneizar la expresión del GR de cara a lograr una mayor concordancia entre los trabajos. La estandarización en los últimos años de la RM postoperatoria precoz como método para calcular el GR ha supuesto un paso importante de cara a lograr este objetivo²⁰².

Se ha identificado una relación entre el empleo de la RM intraoperatoria y el aumento en la frecuencia de RPC^{136, 165, 170}. Olubiyi y cols han descrito una frecuencia de RPC del 49,3% con el empleo de RM intraoperatoria frente al 21,4% cuando no fue utilizada¹³⁶. Del mismo modo, otro estudio prospectivo llevado a cabo por Senft y cols apoyó el empleo de la RM intraoperatoria para lograr una RPC, siendo posible en el 96% de los pacientes en los que se utilizó frente al 68% de los que no¹⁷⁰. Por otro lado, el empleo de ultrasonidos intraoperatorios para guiar la extirpación de los gliomas de alto grado ha sido propuesto como una opción coste-efectiva y tiempo-eficiente en comparación con la RM intraoperatoria^{37, 150, 174}, si bien presenta limitaciones para la detección de enfermedad residual menor de 1 centímetro⁴⁷.

Con respecto al mapeo cerebral, en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate de nuestra serie se llevó a cabo la CPDESP en un 25,6% de los pacientes mientras que la CCFM tuvo lugar en un 37,2%. Estas cifras se encuentran próximas al 29%, que es la frecuencia de empleo del mapeo cerebral descrita en la literatura para esta enfermedad⁶⁵. Un metaanálisis encargado de estudiar la utilidad del mapeo cerebral en los gliomas ha identificado un beneficio de esta técnica en el aumento de la extirpación tumoral conseguida (75% frente a 58%) y en la reducción del déficit neurológico postoperatorio (3,2% frente a 8,1%)¹⁷³.

Todas estas herramientas persiguen, en definitiva, conseguir la máxima extirpación de tumor de una forma controlada, minimizando el riesgo de déficit neurológico y permitiendo, si es posible, alcanzar GR supratotales o con márgenes. Se han descrito como tal aquellos GR que tienen lugar más allá de los límites de la zona de captación de contraste, incluyendo la extirpación de entre el 50-100% de la zona alterada en la secuencia Flair^{147, 166}. Este tipo de extirpaciones han ganado importancia dado que se ha observado un beneficio en la supervivencia derivado de las mismas. La resección supratotal está apoyada además por el hecho de que el 80% de las recurrencias de los gliomas de alto grado tienen lugar en los 2 centímetros del margen del tumor primitivo. El empleo de fluorescencia 5-ALA puede facilitar las resecciones supratotales¹²⁸.

En cuanto al diagnóstico histopatológico, en poco más del 80% de los pacientes fue de glioblastoma (Grado IV de la OMS), mientras que en el restante se trató de astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS). Esto se aproxima a la proporción 4:1 a favor del grado IV descrito en la literatura⁵⁵.

El ILP en nuestra serie fue ligeramente superior a los 10 meses, mientras que el intervalo entre la cirugía inicial y el rescate quirúrgico se situó en 8,9 meses. La literatura sitúa el ILP en gliomas de alto grado ligeramente por debajo del observado en nuestra experiencia, en torno a los 6,9-7,8 meses^{181, 183}.

En nuestro trabajo la supervivencia global se situó en 15,4 meses, siendo sensiblemente superior a la establecida en la bibliografía, en torno a 14,6 meses¹⁸¹. Por su parte, la supervivencia tras la progresión en nuestro trabajo fue de 7,8 meses, situándose así en el rango de 6 y 10 meses establecido por la literatura actual¹⁷¹. No obstante, han sido descritas cifras variables en cuanto a la supervivencia tras la progresión en gliomas de alto grado, dependiendo en buena parte de la actitud terapéutica llevada a cabo. De esta manera, en trabajos más clásicos ésta se situó entre los 3,8 y 6,2 meses^{71, 97}. Por su parte, en pacientes en los que tiene lugar la cirugía de rescate la supervivencia tras la progresión varía entre los 9 y 23 meses^{97, 207}.

El análisis multivariante relacionó el aumento en la supervivencia global con la mayor puntuación en el KPS inicial, un mayor grado de extirpación tumoral,

el grado III de la OMS y la cirugía de rescate en el momento de la progresión tumoral.

La asociación entre una mayor puntuación en la escala de Karnofsky en el momento inicial y una mayor supervivencia se encuentra ampliamente descrita en la literatura relacionada con los gliomas de alto grado^{81, 108, 179}.

En cuanto al grado de resección tumoral, la tendencia en los últimos años ha venido a mostrar lo que hemos observado en nuestro trabajo: cómo una extirpación amplia, próxima a la totalidad, está asociada a una mayor supervivencia. Este axioma, que resulta una constante en la gran mayoría de tumores de órganos sólidos, ha sido cuestionado en los gliomas de alto grado debido a su compleja fisiopatología y enorme agresividad. Los glioblastomas son neoplasias compuestas por heterogéneas poblaciones celulares con una gran capacidad de proliferación, invasión y migración. Ello permite a estos tumores extenderse e ir más allá de los límites identificables mediante las pruebas radiológicas convencionales¹⁵⁴. Esta tendencia a invadir el parénquima cerebral normal hace que la extirpación curativa sea imposible, por lo que la recurrencia resulta inevitable¹⁵⁶. Pese a ello, existe una gran cantidad de bibliografía que señala el beneficio de llevar a cabo extirpaciones amplias de estos tumores^{38, 88}. En el análisis de supervivencia de una serie de 416 pacientes estudiados de forma prospectiva, Lacroix y cols identificaron un riesgo relativo de 1.4 en pacientes con RST frente a RPC. Por otro lado, la reducción de la carga tumoral retrasa la recurrencia y favorece la acción del tratamiento adyuvante¹⁰⁸. Existen trabajos

recientes centrados en pacientes en los que tuvieron lugar varias cirugías resectivas separadas por líneas de tratamiento adyuvante en los que no se observa un beneficio en la supervivencia derivado de un GR1 más amplio, mientras que sí existe tal beneficio al llevar a cabo sucesivas resecciones próximas a la totalidad¹⁶. McGuirt y cols, por su parte, describieron supervivencias de 11, 9 y 5 meses respectivamente tras RPC, resección casi total y RST en pacientes con gliomas grado III y IV recurrentes ajustados por edad y KPS¹²². Un metaanálisis conducido por Brown y cols en 2016 se ha encargado de revisar la importancia del GR en los gliomas de alto grado incluyendo un total de 37 trabajos, entre ellos 3 estudios prospectivos²³. En él se dicotomizó el GR de forma similar a nuestro trabajo y concluyó que aquellos pacientes con RPC presentan un 61% más de posibilidades de sobrevivir un año y un 51% más de posibilidades de permanecer libres de enfermedad durante el primer año²³.

Nuestra experiencia confirma además cómo un menor grado histológico en la escala de la OMS ha de asociar por definición una mayor supervivencia¹⁹⁵.

La literatura ha descrito cómo la cirugía de rescate en pacientes seleccionados en el momento de la recidiva está relacionada con una mayor supervivencia^{16, 32-35, 88, 195}. La primera serie de pacientes con gliomas de alto grado reoperados de la que se tiene constancia data de 1968¹⁴⁹. Posteriormente, Yong y cols publicaron en 1980 una serie de 24 pacientes con gliomas grado III y IV en los que se llevó a cabo cirugía de rescate, identificando un beneficio en la supervivencia de 5,5 meses para aquellos pacientes con un KPS mayor de

60²¹³. Otros trabajos han conferido a la cirugía de rescate una ventaja de supervivencia situada entre 4 y 4,9 meses^{4, 53}.

El papel de la cirugía de rescate en los gliomas de alto grado se ha visto reforzado debido al escaso beneficio mostrado por la terapia antiangiogénica con Bevacizumab en estos pacientes¹⁸⁵. No obstante, a diferencia de lo que sucede con los gliomas de bajo grado en los que está aceptada la validez de las cirugías repetidas de citorreducción, el consenso a la hora de hacer lo propio en los gliomas de alto grado aún no es total^{33, 34}. De este modo, se han descrito experiencias favorables con otros tratamientos como la SRS, los implantes de braquiterapia⁷³ o diferentes modalidades de reirradiación^{126, 198}, la quimioterapia manteniendo TMZ o bien introduciendo Nitrosoureas u otros agentes alquilantes^{201, 204} y los ensayos clínicos generalmente con terapias biológicas^{50, 58, 73, 118, 157, 191}. Dentro de los tratamientos experimentales, en el ámbito de la inmunoterapia ha sido recientemente descrito un beneficio prometedor de la supervivencia en glioblastomas recurrentes gracias a la inyección intratumoral de Poliovirus recombinante⁵⁸.

Otra de las nuevas líneas desarrolladas está representada por los campos de corriente de baja intensidad o *Tumor treating fields* (TTF). Esta tecnología ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos¹⁸², si bien su elevado precio y la existencia de trabajos que ponen en duda su coste-efectividad, suponen a día de hoy obstáculos para su estandarización⁵⁰.

Dentro de la cohorte que hemos descrito, 43 pacientes fueron seleccionados para llevar a cabo la cirugía de rescate, en total un tercio de aquellos pacientes que se habían beneficiado de una cirugía resectiva inicial. Este subgrupo presentó diferencias significativas con respecto a la edad que, con una media de 51 años, se situaba unos diez años por debajo de la media del grupo completo. En la distribución por sexos, el masculino estuvo más representado en este subgrupo, si bien la diferencia no alcanzó significación estadística. Se observó una mayor frecuencia de afectación de áreas elocuentes en el subgrupo de pacientes reoperados (44,2%) que no llegó a alcanzar la significación estadística ($p=0,067$). Así mismo, el valor del KPS1 resultó superior en este subgrupo de pacientes. En cuanto al GR1, no se encontraron diferencias con respecto a los pacientes no reoperados. Tampoco se hallaron diferencias entre el GR1 y la localización tumoral en regiones elocuentes. De forma interesante estos datos revelan cómo la invasión de áreas elocuentes no ha de condicionar un menor GR debido en gran parte al empleo de la CCFM y la CPDESP y su capacidad para permitir extirpaciones amplias de una forma segura⁶⁵. En la cirugía de rescate la RPC alcanzó el 54,5% de casos. Paralelamente a lo observado en el GR1, el empleo de CPDESP y de CCFM en la cirugía de rescate permitió que no hubiera diferencias en el GR2 debidas a la localización del tumor.

Resulta destacable que el empleo de 5-ALA para guiar la extirpación tumoral en la cirugía de rescate mostró una tendencia a favor de lograr la RPC ($p=0,091$). Este fármaco ha sido aprobado por la FDA en 2017⁵⁹, si bien su empleo en cirugía cerebral data de 1998¹⁸⁰. En nuestra serie vemos además cómo

se empleó esta herramienta preferentemente en cirugías de rescate, siendo menos frecuente su uso en la cirugía inicial. Esto guardaría relación con la utilidad del 5-ALA en presencia de cambios postquirúrgicos y cambios postradioterapia evolucionados presentes en los pacientes con cirugía de rescate¹⁷⁹. La importancia de la RPC y la potencial utilidad del 5-ALA para conseguirla quedaron de manifiesto en el trabajo de Stummer y cols, un estudio multicéntrico donde se apreció una supervivencia de 16,7 meses en pacientes con RPC (el 65% de aquellos en los que se empleó 5-ALA, en comparación al 36% en los que no se usó 5-ALA) frente a 11,8 meses en pacientes en los que no se alcanzó tal GR¹⁷⁹,¹⁸¹. Es preciso además señalar que la gran capacidad infiltrativa de estos tumores, máxime en fases evolucionadas de la enfermedad, puede hacer necesario el empleo de CCFM junto con el 5-ALA, de cara a reducir el riesgo de extender la extirpación a zonas con alta funcionalidad¹⁷⁹. En nuestra experiencia el empleo de cirugía guiada con fluorescencia 5-ALA no presentó relación con una mayor supervivencia.

Como ha sido señalado previamente, tanto la supervivencia global como la supervivencia tras la progresión resultaron significativamente superiores en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate. En la revisión de la literatura llevada a cabo por Hervey-Jumper y cols el KPS por encima de 70 puntos, el intervalo entre las intervenciones superior a los 6 meses y la extirpación próxima a la totalidad se relacionaron con una mayor supervivencia en la cirugía de rescate⁸⁸. En este trabajo, la supervivencia global en pacientes con cirugía de rescate se situó en 22,2 meses frente a los 14,2 meses de aquellos en los que no

se llevó a cabo este tratamiento. El beneficio de la cirugía de rescate fue también descrito por Barker y cols que identificaron una supervivencia de 36 semanas en pacientes con rescate quirúrgico frente a las 23 semanas de aquellos en los que no tuvo lugar dicha intervención⁸. Oppenlander y cols, por su parte, situaron la supervivencia de los pacientes con cirugía de rescate en 19 meses y el ILP en 5,2 meses¹³⁷. Pese a que ha sido previamente descrito en varios trabajos un peor pronóstico de esta enfermedad conforme avanza la edad, se considera que aquellos pacientes con una buena situación funcional no han de ser descartados para la cirugía de rescate debido a la edad^{88, 175}.

Llama la atención en nuestra serie la falta de asociación dentro de este subgrupo entre la supervivencia y el GR1, al contrario de lo que sucede con el GR2 en el que la RPC sí estuvo asociada con una mayor supervivencia. Esto ya fue descrito en el trabajo de Bloch y cols en el que se observó cómo la supervivencia estaba determinada por el grado de extirpación obtenido en la cirugía de rescate sin que influyera el hecho de haber obtenido una extirpación parcial en la cirugía inicial. En dicho trabajo la RPC en la GR1 tuvo lugar en un 48,6% de pacientes, mientras que en la GR2 tuvo lugar la RPC en un 53,3% de los casos¹⁶.

El trabajo de Chaichana y cols muestra cómo la supervivencia está relacionada con el número de cirugías resectivas. De este modo, diferenció grupos en los que se practicaron 1, 2, 3 o 4 cirugías resectivas obteniendo respectivamente supervivencias de 6.8, 15.5, 22.4 y 26.6 meses. El GR próximo

a la totalidad y una menor cantidad de tumor residual fueron también identificados como factores pronóstico³⁵. Yong y cols, por su parte, describieron una supervivencia de 12,4 meses tras la cirugía de rescate. En este trabajo la supervivencia también guardó relación inversa con el volumen de tumor residual²¹³.

La presencia de tumor en regiones elocuentes, al igual que la CPDESP, no condicionó diferencias en la supervivencia dentro del subgrupo de pacientes con cirugía de rescate. Yong y cols identificaron en su serie un 45,4% de tumores en regiones elocuentes. En su trabajo la presencia de tumor en una región elocuente tampoco guardó relación con la supervivencia²¹³. En nuestra serie el empleo de CCFM sí estuvo asociado a una mayor supervivencia. Ello viene a mostrar la importancia de lograr extirpaciones tumorales tan amplias como sea posible sin que ello se acompañe de déficit neurológico.

La CCFM y la CPDESP han demostrado su capacidad para permitir un mayor grado de extirpación quirúrgica dentro de los márgenes de seguridad³³. De hecho, ha sido descrito el beneficio a nivel de coste-efectividad y coste-utilidad del mapeo motor gracias a su capacidad para aumentar el GR de una forma controlada⁶². En el otro extremo, se ha comprobado la relación entre el déficit neurológico incapacitante postoperatorio y una menor supervivencia¹⁵⁶. Se ha descrito además cómo el volumen cerebral infartado como consecuencia del acto quirúrgico asocia un patrón concreto de progresión de la enfermedad, debido a que la expansión tumoral va a estar facilitada por la hipoxia tisular¹⁵. Ello da lugar

a recidivas tumorales caracterizadas por mantener contacto con la duramadre y los ventrículos laterales siguiendo la distribución del territorio vascular afectado¹⁵.

En cuanto a la caracterización histopatológica el grado III de la OMS estuvo más presente en el diagnóstico inicial del subgrupo de pacientes con cirugía de rescate (32,5% vs 18,7%) ($p < 0,003$). La cirugía de rescate confirmó la progresión tumoral a grado IV en cuatro casos (28,6%).

En torno a la cuarta parte de los miembros de este subgrupo presentaron el IDH mutado. Se objetivó una mayor frecuencia de tumores con IDH mutado en pacientes menores de 50 años, si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística en nuestro estudio. Se apreció una tendencia que relacionaba la presencia de tumor en áreas elocuentes con el IDH mutado ($p = 0,070$). Ello pudo estar condicionado por la propensión de los tumores de bajo grado a invadir las áreas elocuentes y su ulterior capacidad para progresar a grados mayores^{107, 214, 215}. Del mismo modo, se observó relación entre el grado III de la OMS y la presencia de mutación en el IDH¹⁰⁷.

Si bien el papel del IDH como factor pronóstico y su asociación con el glioblastoma secundario se encuentran a día de hoy aceptados, la razón de esta asociación y la función de este enzima en la gliomatogénesis no están del todo claras. Un trabajo de revisión ha descrito una frecuencia de mutación del IDH en glioblastomas algo superior al 12%^{143, 212}, siendo en primarios del 6%, mientras que el IDH se encontraría mutado en el 76% de los glioblastomas secundarios¹⁰⁷.

En una revisión posterior, la frecuencia de la mutación del IDH en el glioblastoma primario se situó entre el 3-16%, mientras que para glioblastoma secundario, glioma anaplásico, astrocitoma y oligodendroglioma grado II estuvo entre el 73-88% de casos¹⁰⁷. Se conoce que la función aberrante derivada de la mutación de este enzima da lugar a la acumulación del metabolito D-2-hidroxiglutarato. Ello ha motivado el desarrollo de una técnica de espectroscopia de RM capaz de reconocer este metabolito y predecir así el estado del IDH antes del análisis del tejido extirpado^{64, 215}.

Ha sido descrita la estabilidad del estado del IDH en los gliomas originales y sus recurrencias²¹⁴. Sin embargo, la repercusión del IDH dentro de los subgrupos de pacientes con cirugía de rescate apenas ha sido estudiada, de tal modo que su valor pronóstico en el momento de la recidiva no es bien conocido¹¹⁸. A este respecto, en nuestra experiencia apreciamos una tendencia a una mayor supervivencia en los pacientes con IDH mutado dentro del subgrupo de cirugía de rescate ($p=0,080$).

Se ha descrito recientemente una tendencia de la TMZ a inducir formas hipermutantes en gliomas IDH mutados mediante un proceso de selección genómica. Estas formas hipermutantes inducidas por TMZ darían lugar a patrones de recidiva de gran agresividad y localizados a distancia del lugar original¹⁰². Sin embargo, es sabido que actualmente el 80% de las recurrencias de los gliomas de alto grado tienen lugar dentro de los 2-3 centímetros del margen de la cavidad

quirúrgica³, lo que hace que en estos casos deba plantearse el tratamiento de la recidiva como una enfermedad local.

En el momento de la progresión, sin embargo, la cirugía de rescate no siempre se recomienda. La proporción de pacientes con gliomas de alto grado en los que procede indicar la cirugía de rescate se sitúa en torno al 10-30%⁴⁰. En nuestra serie prácticamente un tercio (32%) de los pacientes fueron seleccionados para cirugía de rescate en el momento de la progresión tras una primera línea de tratamiento.

A la hora de plantear la cirugía de rescate resulta crucial tener en cuenta los tratamientos previamente recibidos. Así, se ha descrito una mayor morbilidad y una menor supervivencia en los pacientes tratados con Bevacizumab en los que posteriormente tuvo lugar la cirugía de rescate. Para minimizar el efecto deletéreo de este fármaco es preciso siempre que se pueda, dejar que transcurra al menos un mes desde su abandono y la intervención⁴⁵. Además, Hervey-Jumper y cols recomiendan mantener las suturas más allá de tres semanas para evitar la alta frecuencia de dehiscencia de herida quirúrgica observada en estos enfermos⁸⁸.

El Comité de Neurooncología representa un elemento fundamental a la hora de proponer el tratamiento adecuado en cada caso. Creemos además que debe estar adscrito a una Unidad de Investigación y ésta a su vez a un Biobanco, lo que posibilitará el desarrollo de investigación translacional. Es recomendable

del mismo modo la conexión del Comité de Neurooncología con una Unidad de Cuidados Paliativos, de cara a garantizar la atención de los pacientes que ya no sean candidatos a un tratamiento activo².

Buena parte de la dificultad a la hora de estandarizar el manejo de la progresión de esta enfermedad, viene dada por la heterogeneidad de los pacientes en el momento del diagnóstico de dicha progresión⁸³. Así, estos pacientes van a diferir en primer lugar en su condición clínica general, referida habitualmente mediante la escala KPS, lo que va a marcar la indicación o no de un tratamiento activo^{83, 149, 153}. La heterogeneidad viene también determinada por el la agresividad empleada en la cirugía inicial, a menudo diferente en cada paciente, la variedad de localizaciones anatómicas, lo que va a condicionar su resecabilidad y, por último, las diferencias en cuanto a las terapias adyuvantes recibidas, en ocasiones determinadas por la tolerancia o no a las mismas². En este sentido, es preciso tener en cuenta la existencia de un sesgo de selección en los pacientes seleccionados para una línea terapéutica en el momento de la progresión^{2, 141}. Dicho sesgo puede condicionar la obtención de un resultado favorable en el análisis de la supervivencia de estos pacientes, conduciéndonos a sobreestimar el valor de cualquier tratamiento en este subgrupo. De cara a reducir el impacto de dicho sesgo, se llevó a cabo en nuestro trabajo un análisis de la supervivencia desde el momento de la progresión (S_1) en el cual se continúa apreciando un beneficio en la supervivencia asociado a la cirugía de rescate.

DISCUSIÓN

Las limitaciones del presente trabajo vienen dadas fundamentalmente por el diseño retrospectivo del mismo. Dado el período en que tuvieron lugar las intervenciones, los diagnósticos histopatológicos del grupo general pertenecen a la clasificación de la OMS de 2007, por lo que no incluyen la caracterización genética de la clasificación de 2016¹¹⁴.

6. CONCLUSIONES

1. La cirugía de rescate como tratamiento de la progresión de los gliomas de alto grado en pacientes seleccionados estuvo asociada a una mayor supervivencia.
2. Otras variables asociadas a una mayor supervivencia fueron una mayor puntuación en el KPS, la edad menor de 50 años, la RPC y el grado III de la OMS.
3. La cirugía de rescate tuvo lugar en una tercera parte de los pacientes en los que se había empleado cirugía resectiva como tratamiento inicial de la enfermedad.
4. Estos pacientes presentaban una edad menor y una puntuación más alta en el KPS.
5. La presencia de tumor en una región elocuente no condicionó diferencias en el GR gracias al empleo de CPDESP y CCFM.
6. La CCFM se asoció con una mayor supervivencia en el subgrupo de los pacientes con cirugía de rescate.
7. Otras variables relacionadas con una mayor supervivencia en este subgrupo fueron el grado III de la OMS y la RPC.

8. El empleo de 5-ALA en la cirugía de rescate mostró una tendencia a lograr un GR2 mayor. Sin embargo, esto no estuvo acompañado de una mayor supervivencia.
9. La mutación del IDH mostró tendencia a una mayor supervivencia en el subgrupo de pacientes con cirugía de rescate.

7.BIBLIOGRAFÍA

1. Almeida JP, Chaichana KL, Rincon-Torroella J, Quinones-Hinojosa A. The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015; 15(2): 517.
2. Arrazola M, Bollar A, Samprón N, Ruiz I, Egaña L, Querejeta A, et al. Functions and organisation of a neuro-oncology committee in hospitals with a neurosurgery service. *Neurocirugia (Astur)*. 2012; 23(4): 151-6.
3. Aydin H, Sillenbergh I, von Lieven H. Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma. *Strahlenther Onkol*. 2001; 177: 424–431.
4. Azoulay M, Santos F, Shenouda G, Petrecca K, Oweida A, Guiot MC, et al. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. *J Neurooncol*. 2017 May; 132(3): 419-426.
5. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of radio frequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 624-626.
6. Badie B, Schartner J, Prabakaran S, Paul J, Vorpahl J. Expression of Fas ligand by microglia: possible role in glioma immune evasion. *J Neuroimmunol*. 2001; 120(1–2): 19-24.
7. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, Hao Y, Li Z, Hjelmeland AB, et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res*. 2006; 66(16): 7843-7848.
8. Barker FG 2nd, Prados MD, Chang SM, Gutin PH, Lamborn KR, Larson DA, et al. Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 1996; 84(3): 442-448.
9. Barkhoudarian G, Laws ER. The role of surgery for recurrent Cushing's disease. In: Quinones-Hinojosa A, Raza SM, eds. *Controversies in Neuro-oncology: Best Evidence Medicine for Brain Tumor Surgery*. New York: Thieme; 2014: 356.
10. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, Zhang WT, Duda DG, Cohen KS, et al. AZD2171, a pan- VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*. 2007; 11(1): 83-95.
11. Beier D, Hau P, Proescholdt M, Lohmeier A, Wischhusen J, Oefner PJ, et al. CD133(+) and CD133(–) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res*. 2007; 67(9): 4010-4015.

12. Berg-Beckhoff G, Schuz J, Blettner M, Münster E, Schlaefer K, Wahrendorf J, et al. History of allergic disease and epilepsy and risk of glioma and meningioma (INTERPHONE study group, Germany). *Eur J Epidemiol.* 2009; 24: 433-440.
13. Bernstein JJ, Goldberg WJ. Rapid migration of grafted cortical astrocytes from suspension grafts placed in host thoracic spinal cord. *Brain Res.* 1989; 491(2): 205-211.
14. Bernstein JJ, Goldberg WJ, Laws ER Jr, Conger D, Morreale V, Wood LR. C6 glioma cell invasion and migration of rat brain after neural homografting: ultrastructure. *Neurosurgery.* 1990; 26(4): 622-628.
15. Bette S, Barz M, Huber T, Straube C, Schmidt-Graf F, Combs SE, et al. Retrospective Analysis of Radiological Recurrence Patterns in Glioblastoma, Their Prognostic Value And Association to Postoperative Infarct Volume. *Sci Rep.* 2018 Mar 14; 8(1): 4561.
16. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *J Neurosurg.* 2012; 117: 1032–1038.
17. Bogler O, Huang HJ, Kleihues P, Cavenee WK. The p53 gene and its role in human brain tumors. *Glia.* 1995; 15(3): 308-327.
18. Brem H, Piantadosi S, Burger P, Walker M, Selker R, Vick NA, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet.* 1995; 345: 1008-1012.
19. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013; 155: 462-477.
20. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2013; 5(177): 177ra138.
21. Brooks WH, Netsky MG, Normansell DE, Horwitz DA. Depressed cell-mediated immunity in patients with primary intracranial tumors. Characterization of a humoral immunosuppressive factor. *J Exp Med.* 1972; 136(6): 1631-1647.
22. Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, Pollock BE, Ballman KV, Sloan JA, et al. A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-

- grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival. *Neurosurgery*. 2005; 57(3): 495-504.
23. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 1460–1469.
 24. Burger P. Pathologic anatomy and CT correlations in the glioblastoma multiforme. *Appl Neurophysiol*. 1983; 46(1-4): 180-187.
 25. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P. Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 1988; 68(5): 698-704.
 26. Cai J, Wu Y, Mirua T, Pierce JL, Lucero MT, Albertine KH, et al. Properties of a fetal multipotent neural stem cell (NEP cell). *Dev Biol*. 2002; 251(2): 221-240.
 27. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell*. 2007; 11(1): 69-82.
 28. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008; 455: 1061-1068.
 29. Cedzich C, Taniguchi M, Schafer S, Schramm J. Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery*. 1996; 38(5): 962-970.
 30. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, Wijesekera O, Olivi A, Rahman M, et al. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg*. 2014; 82(1-2): e257-e265.
 31. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Lemos AM, Gokaslan A, Cabrera-Aldana EE, Ashary A, et al. The butterfly effect on glioblastoma: is volumetric extent of resection more effective than biopsy for these tumors? *J Neurooncol*. 2014; 120(3): 625-634.
 32. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, Raza SM, Pascual-Gallego M, Ibrahim A, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014; 16(1): 113-122.

33. Chaichana KL, McGirt MJ, Lattera J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2010; 112(1): 10-17.
34. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quiñones-Hinojosa A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res.* 2009; 31(9): 931-939.
35. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, et al. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg.* 2013; 118: 812-820.
36. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD. Salvage chemotherapy with cyclophosphamide for recurrent, temozolomide-refractory glioblastoma multiforme. *Cancer.* 2004; 100: 1213-1220.
37. Chandler WF, Knake JE, McGillicuddy JE, Lillehei KO, Silver TM. Intraoperative use of real-time ultrasonography in neurosurgery. *J. Neurosurg.* 1982; 57: 157-163.
38. Chandramohan V, Bao X, Keir ST, Pegram CN, Szafranski SE, Piao H, et al. Construction of an immunotoxin, D2C7-(scdsFv)-PE38KDEL, targeting EGFRwt and EGFRvIII for brain tumor therapy. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(17): 4717-4727.
39. Chang SM, Barker FG 2nd. Marital status, treatment, and survival in patients with glioblastoma multiforme: a population based study. *Cancer.* 2005; 104: 1975-1984.
40. Chang SM, Parney IF, McDermott M, Barker FG 2nd, Schmidt MH, Huang W, et al. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project. *J Neurosurg.* 2003; 98: 1175-81.
41. Chen Y, Hu F, Zhou Y, Chen W, Shao H, Zhang Y. MGMT promoter methylation and glioblastoma prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2013; 44: 281-290.
42. Chicoine MR, Madsen CL, Silbergeld DL. Modification of human glioma locomotion in vitro by cytokines EGF, bFGF, PDGFbb, NGF, and TNF alpha. *Neurosurgery.* 1995; 36(6): 1165-1170.
43. Chua SL, Rosenthal MA, Wong SS, Ashley DM, Woods AM, Dowling A, et al. Phase 2 study of temozolomide and Caelyx in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2004; 6: 38-43.

44. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(5): 443-458.
45. Clark AJ, Lamborn KR, Butowski NA, Chang SM, Prados MD, Clarke JL, et al. Neurosurgical management and prognosis of patients with glioblastoma that progresses during bevacizumab treatment. *Neurosurgery.* 2012; 70(2): 361-370.
46. Cobbs CS, Harkins L, Samanta M, Gillespie GY, Bharara S, King PH, et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res.* 2002; 62(12): 3347-3350.
47. Coburger J, König RW, Scheuerle A, Engelke J, Hlavac M, Thal DR, et al. Navigated high frequency ultrasound: description of technique and clinical comparison with conventional intracranial ultrasound. *World Neurosurg.* 2014; 82: 366–375.
48. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci.* 1893; 105: 487-511.
49. Combs S, Gutwein S, Thilmann C, Huber P, Debus J, Schulz-Ertner D. Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2005; 74: 167-171.
50. Connock M, Auguste P, Dussart C, Guyotat J, Armoiry X. Cost-effectiveness of tumor-treating fields added to maintenance temozolomide in patients with glioblastoma: an updated evaluation using a partitioned survival model. *J Neurooncol.* 2019 Jul; 143(3): 605-611.
51. Coons SW, Johnson PC. Regional heterogeneity in the proliferative activity of human gliomas as measured by the Ki-67 labeling index. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993; 52(6): 609-618.
52. Crane CA, Ahn BJ, Han SJ, Parsa AT. Soluble factors secreted by glioblastoma cell lines facilitate recruitment, survival, and expansion of regulatory T cells: implications for immunotherapy. *Neuro Oncol.* 2012; 14(5): 584-595.
53. Cuneo KC, Vredenburg JJ, Sampson JH, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, et al. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(5): 2018–2024.
54. Dandy WE. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia: preliminary report. 1928; 90(11):823-825.

55. Daumas Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of Astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988; 62(10):2152-65.
56. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med*. 2001; 344(2): 114-123.
57. Dehdashti AR, Sharma S, Laperriere N, Bernstein M. Coincidence vs cause: cure in three glioblastoma patients treated with brachytherapy. *Can J Neurol Sci*. 2007; 34(3): 339-342.
58. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, et al. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. *N Engl J Med*. 2018; 379(2):150-161.
59. Díez Valle R, Hadjipanayis CG, Stummer W. Established and emerging uses of 5-ALA in the brain: an overview. *J Neurooncol*. 2019 Feb; 141(3): 487-494.
60. Dinarello CA. Setting the cytokine trap for autoimmunity. *Nat Med*. 2003; 9: 20-22.
61. Donson AM, Birks DK, Schittone SA, Kleinschmidt-DeMasters BK, Sun DY, Hemenway MF, et al. Increased immune gene expression and immune cell infiltration in high-grade astrocytoma distinguish long-term from short-term survivors. *J Immunol*. 2012; 189(4): 1920-1927.
62. Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. *Brain*. 2002; 125: 199–214.
63. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002; 3: 991-998.
64. Elkhaled A, Jalbert LE, Phillips JJ, Yoshihara HAI, Parvataneni R, Srinivasan R, et al. Magnetic resonance of 2-hydroxyglutarate in IDH1-mutated low-grade gliomas. *Sci Transl Med*. 2012 Jan; 4(116): 116ra5.
65. Esquenazi Y, Friedman E, Liu Z, Zhu JJ, Hsu S, Tandon N. The Survival Advantage of "Supratotal" Resection of Glioblastoma Using Selective Cortical Mapping and the Subpial Technique. *Neurosurgery*. 2017; 81(2): 275-288.
66. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1350-1354.
67. Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH Jr, Posner JB. Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology*. 1988; 38(9): 1374-1379.

68. Fecci PE, Mitchell DA, Whitesides JF, Xie W, Friedman AH, Archer GE, et al. Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma. *Cancer Res.* 2006; 66: 3294-3302.
69. Fecci PE, Sampson JH. The current state of immunotherapy for gliomas: an eye toward the future. *J Neurosurg.* 2019; 131(3): 657-666.
70. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3048-3053.
71. Friedman HS, Pluda J, Quinn JA, Ewesuedo RB, Long L, Friedman AH, et al. Phase I trial of carmustine plus O6-benzylguanine for patients with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol.* 2000; 18(20): 3522-3528.
72. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007; 21(21): 2683-2710.
73. Gabayan AJ, Green SB, Sanan A, Jenrette J, Schultz C, Papagikos M, et al. GliaSite brachytherapy for treatment of recurrent malignant gliomas: a retrospective multi-institutional analysis. *Neurosurgery.* 2006 Apr; 58(4): 701-9; discussion 701-9.
74. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, Scheithauer BW, Jenkins RB, Wang CH, et al. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurosurg.* 1998; 89(3): 425-430.
75. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1115-1123.
76. Grossman SA, Osman M, Hruban R, Piantadosi S. Central nervous system cancers in first-degree relatives and spouses. *Cancer Invest.* 1999; 17: 299-308.
77. Grossman SA, Ye X, Lesser G, Sloan A, Carraway H, Desideri S, et al. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(16): 5473-5480.
78. Guo P, Hu B, Gu W, Xu L, Wang D, Huang HJ, et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial

- growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol.* 2003; 162(4): 1083-1093.
79. Han SJ, Sughrue ME. The rise and fall of "biopsy and radiate": a history of surgical nihilism in glioma treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2012. 23(2): 207-14.
80. Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Definitive chemoradiation at high volume facilities is associated with improved survival in glioblastoma. *J Neurooncol* 2017; 135(1): 173-181.
81. Hau P, Baumgart U, Pfeifer K, Bock A, Jauch T, Dietrich J, et al. Salvage therapy in patients with glioblastoma: is there any benefit? *Cancer.* 2003; 98: 2678-2686.
82. Head JR, Griffin WS. Functional capacity of solid tissue transplants in the brain: evidence for immunological privilege. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1985; 224(1236): 375-387.
83. Hegardt P, Widegren B, Sjögren HO. Nitric-oxide-dependent systemic immunosuppression in animals with progressively growing malignant gliomas. *Cell Immunol.* 2000; 200(2): 116-127.
84. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997-1003.
85. Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, Yang DS, Sun W, Qiao W, et al. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(16): 5166-5172.
86. Heimberger AB, Hlatky R, Suki D, Yang D, Weinberg J, Gilbert M, et al. Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(4): 1462-1466.
87. Henriksson R, Asklund T, Poulsen HS. Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review. *J Neurooncol.* 2011; 104(3): 639-646.
88. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature. *Neurosurgery* 2014. 75(5): 491-9.
89. Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol.* 1999; 42(3): 227-231.

90. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363(8): 711-723.
91. Hussain SF, Yang D, Suki D, Aldape K, Grimm E, Heimberger AB. The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune responses. *Neuro Oncol*. 2006; 8(3): 261-279.
92. Jacinto FV, Esteller M. MGMT hypermethylation: a prognostic foe, a predictive friend. *DNA Repair (Amst)*. 2007; 6: 1155-1160.
93. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT, et al. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(8): 610-622.
94. Jaros E, Perry RH, Adam L, Kelly PJ, Crawford PJ, Kalbag RM. Prognostic implications of p53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumours. *Br J Cancer*. 1992; 66(2): 373-385.
95. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Aleksandrovic J. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003; 129: 477-484.
96. Jo SH, Son MK, Koh HJ, Lee SM, Song IH, Kim YO, et al. Control of mitochondrial redox balance and cellular defense against oxidative damage by mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase. *J. Biol. Chem* 2001; 276: 16168–16176.
97. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJ, Groeneveld GJ, van den Bent MJ, van Groenigen CJ, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology*. 2001; 56(1): 118–120.
98. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. *Acta Neuropathol*. 1994; 87(1): 47-54.
99. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ, et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*. 1987; 66(6): 865-874.
100. Kesari S, Stiles CD. The bad seed: PDGF receptors link adult neural progenitors to glioma stem cells. *Neuron*. 2006; 51(2): 151-153.
101. Kikuchi K, Neuwelt EA. Presence of immunosuppressive factors in brain-tumor cyst fluid. *J Neurosurg*. 1983; 59(5): 790-799.

102. Kim J, Lee IH, Cho HJ, Park CK, Jung YS, Kim Y, et al. Spatiotemporal Evolution of the Primary Glioblastoma Genome. *Cancer Cell*. 2015 Sep 14; 28(3): 318-28.
103. Koh HJ, Lee SM, Son BG, Lee SH, Ryoo ZY, Chang KT, et al. Cytosolic NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase plays a key role in lipid metabolism. *J Biol Chem*. 2004; 279: 39968–39974.
104. Kong LY, Wu AS, Doucette T, Wei J, Priebe W, Fuller GN, et al. Intratumoral mediated immunosuppression is prognostic in genetically engineered murine models of glioma and correlates to immunotherapeutic responses. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(23): 5722-5733.
105. Koshy M, Sher DJ, Spiotto M, Husain Z, Engelhard H, Slavin K, et al. Association between hospital volume and receipt of treatment and survival in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2017; 135(3): 529-534.
106. Kuppner MC, Sawamura Y, Hamou MF, de Tribolet N. Influence of PGE2- and cAMP-modulating agents on human glioblastoma cell killing by interleukin-2-activated lymphocytes. *J Neurosurg*. 1990; 72(4): 619-625.
107. Labussiere M, Sanson M, Idhah A, Delattre JY. IDH1 gene mutations: a new paradigm in glioma prognosis and therapy? *Oncologist*. 2010; 15(2): 196–199.
108. Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001; 95: 190-198.
109. Lamers CH, Sleijfer S, Vulto AG, Kruit WH, Kliffen M, Debets R, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience. *J Clin Oncol*. 2006; 24(13): e20-e22.
110. Lee ST, Bracci P, Zhou M, Rice T, Wiencke J, Wrensch M, et al. Interaction of allergy history and antibodies to specific varicella-zoster virus proteins on glioma risk. *Int J Cancer*. 2014; 134: 2199-2210.
111. Liao LM, Prins RM, Kiertscher SM, Odesa SK, Kremen TJ, Giovannone AJ, et al. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 5515.

- 112.Libermann TA, Razon N, Bartal AD, Yarden Y, Schlessinger J, Soreq H . Expression of epidermal growth factor receptors in human brain tumors. *Cancer Res.* 1984; 44(2): 753-760.
- 113.Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114(2): 97-109.
- 114.Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6): 803–820.
- 115.Lucas KG, Bao L, Bruggeman R, Dunham K, Specht C. The detection of CMV pp65 and IE1 in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2011; 103(2): 231-238.
- 116.Lutterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol.* 2003; 179: 8-15.
- 117.Maher EA, Brennan C, Wen PY, Durso L, Ligon KL, Richardson A et al. Marked genomic differences characterize primary and secondary glioblastoma subtypes and identify two distinct molecular and clinical secondary glioblastoma entities. *Cancer Res.* 2006; 66(23): 11502-11513.
- 118.Mandel JJ, Cachia D, Liu D, Wilson C, Aldape K, Fuller G, et al. Impact of IDH1 mutation status on outcome in clinical trials for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2016 Aug; 129(1): 147-54.
- 119.Martin de R, Haendler B, Hofer-Warbinek R, Gaugitsch H, Wrann M, Schlüsener H, et al. Complementary DNA for human glioblastoma-derived T cell suppressor factor, a novel member of the transforming growth factor-beta gene family. *EMBO J.* 1987; 6(12): 3673-3677.
- 120.McCarthy BJ, Rankin K, Il'yasova D, Erdal S, Vick N, Ali-Osman F, et al. Assessment of type of allergy and antihistamine use in the development of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20: 370-378.
- 121.McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in

- patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery*. 2008; 63(4): 700-707.
122. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg*. 2009; 110(1): 156-162.
 123. Mitchell DA, Cui X, Schmittling RJ, Sanchez-Perez L, Snyder DJ, Congdon KL, et al. Monoclonal antibody blockade of IL-2 receptor α during lymphopenia selectively depletes regulatory T cells in mice and humans. *Blood*. 2011; 118(11): 3003-3012.
 124. Mitchell DA, Xie W, Schmittling R, Learn C, Friedman A, McLendon RE, et al. Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2008; 10(1): 10-18.
 125. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Mol Ther*. 2010; 18(4): 843-851.
 126. Navarria P, Minniti G, Clerici E, Tomatis S, Pinzi V, Ciammella P, et al. Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J Neurooncol*. 2019 Mar; 142(1): 59-67.
 127. Nazzaro JM, Neuwelt EA. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg*. 1990; 73(3): 331-344.
 128. Neira JA, Ung TH, Sims JS, Malone HR, Chow DS, Samanamud JL, et al. Aggressive resection at the infiltrative margins of glioblastoma facilitated by intraoperative fluorescein guidance. *J Neurosurg*. 2017 Jul; 127(1): 111-122.
 129. Neyns B, Sadones J, Joosens E, Bouttens F, Verbeke L, Baurain JF, et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol*. 2009; 20(9): 1596-1603.
 130. Nitta T, Hishii M, Sato K, Okumura K. Selective expression of interleukin-10 gene within glioblastoma multiforme. *Brain Res*. 1994; 649(1-2): 122-128.

- 131.Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 2013; 126: 931–937.
- 132.O’Farrell AM, Liu Y, Moore KW, Mui AL. IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms: evidence for Stat3-dependent and -independent pathways. *EMBO J.* 1998; 17(4): 1006-1018.
- 133.Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Kemp JP, Prokopenko I, Horikoshi M, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004; 64(19): 6892-6899.
- 134.Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007; 170(5): 1445-1453.
- 135.Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 764–772.
- 136.Olubiysi OI, Ozdemir A, Incekara F, Tie Y, Dolati P, Hsu L, et al. Intraoperative magnetic resonance imaging in intracranial glioma resection: a single-center, retrospective blinded volumetric study. *World Neurosurg* 2015; 84: 528–536.
- 137.Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity. *J Neurosurg.* 2014; 120(4): 846-853.
- 138.Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg.* 2012; 117(5): 851-859.
- 139.Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 2014; 16(7): 896-913.
- 140.Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013; 15(suppl 2): ii1-ii56.
- 141.Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3838-3843.
- 142.Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* 2007; 13(1): 84-88.

- 143.Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008; 321(5897): 1807.
- 144.Pelloski CE, Ballman KV, Furth AF, Zhang L, Lin E, Sulman EP, et al. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25(16): 2288-2294.
- 145.Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937; 60: 389–443.
- 146.Perry JR, Rizek P, Cashman R, Morrison M, Morrison T. Temozolomide rechallenge in recurrent malignant glioma by using a continuous temozolomide schedule. *Cancer*. 2008; 113: 2152-2157.
- 147.Pessina F, Navarria P, Cozzi L, Ascolese AM, Simonelli M, Santoro A, et al. Maximize surgical resection beyond contrast-enhancing boundaries in newly diagnosed glioblastoma multiforme: is it useful and safe? A single institution retrospective experience. *J Neurooncol*. 2017; 135(1): 129–139.
- 148.Pirzkall A, Li X, Oh J, Chang S, Berger MS, Larson DA, et al. 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 59(1): 126-137.
- 149.Pool JL. The management of recurrent gliomas. *Clin Neurosurg*. 1968; 15: 265-287.
- 150.Prada F, Perin A, Martegani A, Aiani L, Solbiati L, Lamperti M, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurgery*. 2014; 74: 542–552
- 151.Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin*. 1996; 14: 273-290.
- 152.Pule MA, Savoldo B, Myers GD, Rossig C, Russell HV, Dotti G, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med*. 2008; 14(11): 1264-1270.
- 153.Quick J, Gessler F, Dützmänn S, Hattingen E, Harter PN, Weise LM, et al. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2014 Apr; 117(2): 365-72.

154. Quiñones-Hinojosa A, Chaichana K. The human subventricular zone: a source of new cells and a potential source of brain tumors. *Exp Neurol*. 2007; 205: 313–324.
155. Quiñones-Hinojosa A, Sanai N, Gonzalez-Perez O, Garcia-Verdugo JM. The human brain subventricular zone: stem cells in this niche and its organization. *Neurosurg Clin N Am*. 2007; 18(1): 15-20, vii.
156. Rahman M, Abbatematteo J, De Leo EK, Kubilis PS, Vaziri S, Bova F, et al. The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma. *J Neurosurg*. 2017 Jul; 127(1): 123-131.
157. Rehman AA, Elmore KB, Mattei TA. The effects of alternating electric fields in glioblastoma: current evidence on therapeutic mechanisms and clinical outcomes. *Neurosurg Focus*. 2015; 38(3): E14.
158. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science (New York, NY)*. 1992; 255(5052): 1707-1710.
159. Rostomily RC, Spence AM, Duong D, McCormick K, Bland M, Berger MS. Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery*. 1994; 35: 378-388.
160. Salazar OM, Rubin P. The spread of glioblastoma multiforme as a determining factor in the radiation treated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1976; 1(7-8): 627-637.
161. Sampson JH, Schmittling RJ, Archer GE, Congdon KL, Nair SK, Reap EA, et al. A pilot study of IL-2R α blockade during lymphopenia depletes regulatory T-cells and correlates with enhanced immunity in patients with glioblastoma. *PLoS ONE*. 2012; 7(2): e31046.
162. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011; 115(1): 3-8.
163. Scherer H. Cerebral astrocytomas and their derivatives. *Am J Cancer*. 1940; 40(2): 159-198.
164. Scherer H. The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain*. 1940; 63(1): 1-35.
165. Schneider JP, Trantakis C, Rubach M, Schulz T, Dietrich J, Winkler D, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial

- glioblastoma multiforme: a quantitative radiological analysis. *Neuroradiology*. 2005; 47(7): 489-500.
- 166.Schneider M, Potthoff AL, Keil VC, Güresir Á, Weller J, Borger V, et al. Surgery for temporal glioblastoma: lobectomy outranks oncosurgical-based gross-total resection. *J Neurooncol*. 2019 Oct; 145(1): 143-150.
- 167.Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer*. 2006; 119: 2165-2172.
- 168.Schucht P, Beck J, Abu-Isa J, Anderegg L, Murek M, Seidel K, et al. Gross Total Resection Rates in Contemporary Glioblastoma Surgery: Results of an Institutional Protocol Combining 5-Aminolevulinic Acid Intraoperative Fluorescence Imaging and Brain Mapping. *Neurosurgery*. 2012 Nov; 71(5): 927-35; discussion 935-6.
- 169.Schwartzbaum JA, Xiao Y, Liu Y, Tsavachidis S, Berger MS, Bondy ML, et al. Inherited variation in immune genes and pathways and glioblastoma risk. *Carcinogenesis*. 2010; 31(10): 1770-1777.
- 170.Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(11): 997-1003.
- 171.Sharma M, Schroeder JL, Elson P, Meola A, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Outcomes and prognostic stratification of patients with recurrent glioblastoma treated with salvage stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2018 Oct; 19: 1-11.
- 172.Silbergeld DL, Chicoine MR. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg*. 1997; 86(3): 525-531.
- 173.Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, Lettich E, Winn HR. Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery*. 1996; 38: 678–684.
- 174.Solheim, O., Selbekk, T., Jakola, A. S. & Unsgard, G. Ultrasound-guided operations in unselected high-grade gliomas: overall results, impact of image quality and patient selection. *Acta Neurochir*. 2010; 152: 1873–1886.
- 175.Stark AM, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Glioblastoma: the consequences of advanced patient age on treatment and survival. *Neurosurg Rev*. 2007; 30(1): 56-61.

- 176.Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet.* 1997; 15(4): 356-362.
- 177.Strowd RE, Abuali I, Ye X, Lu Y, Grossman SA. The role of temozolomide in the management of patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma: a comparison of survival in the era prior to and following the availability of temozolomide. *J Neurooncol.* 2016 Mar; 127(1): 165-71.
- 178.Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescenceguided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acidinduced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg.* 2000, 93 :1003–1013.
- 179.Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7 (5): 392-401.
- 180.Stummer W, Stepp H, Moller G, Ehrhardt A, Leonhard M, Reulen HJ. Technical principles for protoporphyrin-IX-fluorescence guided microsurgical resection of malignant glioma tissue. *Acta Neurochir (Wien).* 1998; 140:995–1000.
- 181.Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 987-996.
- 182.Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer (Oxford).* 2012; 48(14): 2192-2202.
- 183.Sughrue M, Sheean T, Bonney PA, Maurer AJ, Teo C. Aggressive repeat surgery for focally recurrent primary glioblastoma: outcomes and theoretical framework. *Neurosurg Focus* 2015. 38(3):E11.
- 184.Szelényi A, Kothbauer KF, Deletis V. Transcranial electric stimulation for intraoperative motor evoked potential monitoring: Stimulation parameters and electrode montages. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118: 1586–1595.
- 185.Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 943-953.

- 186.Tchirkov A, Khalil T, Chautard E, Mokhtari K, Véronèse L, Irthum B, et al. Interleukin-6 gene amplification and shortened survival in glioblastoma patients. *Br J Cancer*. 2007; 96: 474-476.
- 187.Till BG, Jensen MC, Wang J, Qian X, Gopal AK, Maloney DG, et al. CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results. *Blood*. 2012; 119(17): 3940-3950.
- 188.Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(26): 2443-2454.
- 189.Trouillas P, Menaud G, De The G, Aimard G, Devic M. Epidemiological study of primary tumors of the neuraxis in the Rhone-Alps region. Quantitative data on the etiology and geographical distribution of 1670 tumors. *Rev Neurol (Paris)*. 1975; 131(10): 691-708.
- 190.Tso CL, Freije WA, Day A, Chen Z, Merriman B, Perlina A, et al. Distinct transcription profiles of primary and secondary glioblastoma subgroups. *Cancer Res*. 2006; 66(1): 159-167.
- 191.Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery*. 1997; 41(1): 44-48.
- 192.Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; 53(6): 466-471.
- 193.Veganzones S, de la Orden V, Requejo L, Mediero B, González ML, Del Prado N, et al. Genetic alterations of IDH1 and Vegf in brain tumors. *Brain Behav*. 2017 Aug 1; 7(9): e00718.
- 194.Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010; 17: 98-110.
- 195.Vick NA, Ciric IS, Eller TW, Cozzens JW, Walsh A. Reoperation for malignant astrocytoma. *Neurology*. 1989; 39(3): 430-432.
- 196.Waldron JS, Yang I, Han S, Tihan T, Sughrue ME, Mills SA, et al. Implications for immunotherapy of tumor-mediated T-cell apoptosis associated with loss

- of the tumor suppressor PTEN in glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2010; 17(12): 1543-1547.
197. Walsh KM, Codd V, Smirnov IV, Rice T, Decker PA, Hansen HM, et al. Variants near TERT and TERC influencing telomere length are associated with high-grade glioma risk. *Nat Genet*. 2014; 46: 731-735.
 198. Wang S, Chen Y, Qu F, He S, Huang X, Jiang H, et al. Association between leukocyte telomere length and glioma risk: a case-control study. *Neuro Oncol*. 2014; 16:505-512.
 199. Watanabe K, Sato K, Biernat W, Tachibana O, von Ammon K, Ogata N, et al. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res*. 1997; 3(4): 523-530.
 200. Weissenberger J, Loeffler S, Kappeler A, Wang Y, Priebe W, Qiao W, et al. IL-6 is required for glioma development in a mouse model. *Oncogene*. 2004; 23(19): 3308-3316.
 201. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): e395-e403.
 202. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010. 28(11): 1963-72.
 203. Westermarck B, Magnusson A, Heldin CH. Effect of epidermal growth factor on membrane motility and cell locomotion in cultures of human clonal glioma cells. *J Neurosci Res*. 1982; 8(2-3): 491-507.
 204. Wick A, Pascher C, Wick W, Jauch T, Weller M, Bogdahn U, et al. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol*. 2009; 256: 734-741.
 205. Wigertz A, Lonn S, Schwartzbaum J, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, et al. Allergic conditions and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 941-950.
 206. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(2): 122-133.

207. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 1999 ;17: 2572-2578.
208. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 581-593.
209. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2002; 4(4): 278-299.
210. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Masters H, Miike R, Barger G, et al. Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma? *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 594-597.
211. Wu A, Wei J, Kong LY, Wang Y, Priebe W, Qiao W, et al. Glioma cancer stem cells induce immunosuppressive macrophages/microglia. *Neuro Oncol*. 2010; 12(11):1113-1125.
212. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360: 765-773.
213. Yong Z, Chang L, Mei YX, Yi L. Role and mechanisms of CD4+CD25+ regulatory T cells in the induction and maintenance of transplantation tolerance. *Transpl Immunol*. 2007; 17: 120-129.
214. Zhang ZY, Chan AK, Ding XJ, Qin ZY, Hong CS, Chen LC, et al. TERT promoter mutations contribute to IDH mutations in predicting differential responses to adjuvant therapies in WHO grade II and III diffuse gliomas. *Oncotarget*. 2015 Sep 22; 6(28): 24871-83.
215. Zhang B, Chang K, Ramkissoon S, Tanguturi S, Bi WL, Reardon DA, et al. Multimodal MRI features predict isocitrate dehydrogenase genotype in high-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2017 Jan; 19(1): 109-117.